ARBEITEN

DES

PHARMAKOLOGISCHEN INSTITUTES

ZU

DORPAT.

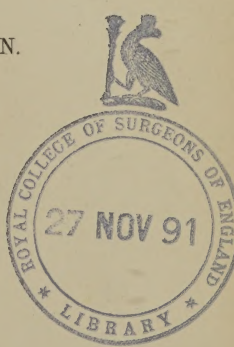
HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. DR. R. KOBERT,
KAISERLICH RUSSISCHEM STAATSRATH.

VII.

MIT 5 ZINKOGRAPHIEN IM TEXT UND 3 FARBIGEN TAFELN.



STUTTGART.
VERLAG VON FERDINAND ENKE.
1891.

Druck der Union Deutsche Verlagsgesellschaft in Stuttgart.

SEINEM HOCHVEREHRTEN GÖNNER UND EHEMALIGEN CHEF,

HERRN

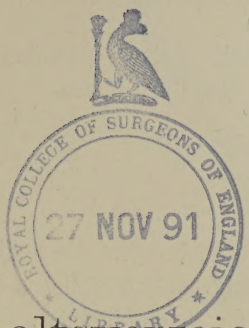
PROF. D^R. FRIEDRICH GOLTZ,

DIRECTOR DES PHYSIOLOGISCHEN INSTITUTES ZU
STRASSBURG,

IN AUFRICHTIGER DANKBARKEIT GEWIDMET

VOM

HERAUSGEBER.



Inhaltsverzeichniss.

I. Ueber die Verwendbarkeit des Basch'schen Sphygmomanometers zu Blutdruckmessungen an Thieren. Von Basil Rosen.

Mit 3 Zinkographien im Text.

Seite

I. Ueber das Princip und die Handhabung des Basch'schen Apparates 2
II. Die bisher über den Apparat veröffentlichten Arbeiten 6
III. Die zur Prüfung des Apparates bisher angestellten Controllversuche 16
IV. Eigene Versuche der Prüfung des Apparates mit Hülfe physikalischer Methoden 22
V. Eigene Versuche an Thieren 28
VI. Zusammenfassung der Ergebnisse 38
VII. Wörtliche Anführung der Titel der benutzten russischen Literatur . 39

II. Zur Bestimmung des Eisengehaltes des normalen und pathologischen Menschenharnes. Von Nicolai Damaskin.

Mit 2 Zinkographien im Text.

I. Das Eintrocknen 40
II. Das Verkohlen 41
III. Das Ausziehen und Veraschen der Kohle 43
IV. Das Reduciren 45
V. Das Titriren 48
VI. Zur colorimetrischen Eisenbestimmung 49
VII. Ueber die Brauchbarkeit des Zerstörungsverfahrens der organischen Substanzen auf nassem Wege zum Zwecke der Eisenbestimmung im Harn 54
VIII. Einige Analysen verschiedener Harne 56

III. Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus. Von John Kumberg.

I. Literarische Uebersicht 69
II. Eigene Versuche.
1. Untersuchungsmethode 77
2. Versuche mit innerlicher Darreichung von officinellen Eisenpräparaten 78
3. Versuch mit äusserlicher Application eines wasserlöslichen Eisenpräparates 82

IV. Ueber die Resorbirbarkeit einiger organischen Eisenverbindungen. Von Chr. Busch.

Seite

I. Einige einleitende Bemerkungen 85
II. Eigene Versuche 88
III. Deutung der Ergebnisse 94

V. Mikroskopische Untersuchungen über die Vertheilung des in grossen Dosen eingespritzten Eisens im Organismus. Von Eugen Stender.

Mit 3 farbigen Tafeln.

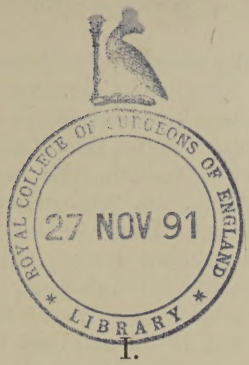
I. Uebersicht der einschlägigen wichtigeren Arbeiten 100
II. Eigene Versuche 106
III. Deutung der Ergebnisse der Versuche 115

VI. Schlussbetrachtungen zu den vorstehenden vier Arbeiten über Eisen. Vom Herausgeber 123

VII. Zur Kenntniss der Oxalsäure und einiger Derivate derselben. Von Paul Krohl.

I. Historisches über die Wirkung der Oxalsäure und ihrer Salze . . 130
II. Ueber die Wirkungen des neutralen oxalsauren Natrons 135
III. Ueber die Wirkungen des malonsauren Natrons 141
IV. Ueber die Wirkungen der Salze der Oxalursäure 142
V. Ueber die Wirkungen des Oxamids 147
VI. Ueber die Behandlung der Blausäurevergiftung mit Wasserstoffsuperoxyd 153

VIII. Einige Notizen, die Giftigkeit der Gallenfarbstoffe betreffend. Von David Rywosch 157



I.

Ueber die Verwendbarkeit des Basch'schen Sphygmomanometers zu Blutdruckmessungen an Thieren.

Von

Dr. **Basil Rosen** aus Odessa.

Mit 3 Zinkographien im Text.

Die bis auf den heutigen Tag auf dem Gebiete des Thierexperimentes zur Bestimmung des Blutdrucks üblichen Methoden, gleichviel ob derselbe durch Flüssigkeitssäulen oder durch Dehnung elastischer Federn gemessen wird, haben trotz ihrer ausserordentlichen Bedeutung für die medicinische Forschung noch manche empfindliche Lücke in der Ergründung wichtiger Probleme hinterlassen, und zahlreiche am Krankenbette beobachtete Veränderungen des Blutdrucks harren noch der aufklärenden Thierversuche, einstweilen für Hypothesen ein weites Feld bietend. Es sei hier beispielsweise auf die Fragen über die Entstehung der Blutdrucksteigerung bei der acuten und chronischen Nephritis, auf das Verhalten des Blutdrucks bei chronischer Bleivergiftung, auf die complicirten Verhältnisse des Blutdrucks bei compensirten und nicht compensirten Klappenfehlern mit und ohne gleichzeitige Darreichung von Arzneisubstanzen, endlich auf die Beziehungen des Fiebers zum Blutdruck und auf viele andere Fragen hingewiesen, welche die Beobachtung am Krankenbette längst aufgeworfen, das Thierexperiment aber noch nicht beantwortet hat.

Der Grund, welcher die Beantwortung dieser Fragen an Thieren bisher verhindert hat, liegt auf der Hand. Die Erscheinungen am Kranken entwickeln und modificiren sich allmählig im Verlaufe von Wochen und Monaten; beim Thierversuche dagegen sind wir genöthigt nach einer Reihe recht gewaltsamer, ja roher Eingriffe, wie es das Knebeln und Aufbinden des Thieres, die Präparation der Gefässe und Nerven und das Einbinden der Canüle in eine doch mit Nerven versehene Arterie leider sind, uns mit Beobachtungen der Blutdruckhöhe zu begnügen, welche höchstens auf ein paar Stunden ausgedehnt

werden können und welche durch jede Bewegung des Thieres, sowie durch die meisten jetzt käuflichen Curaresorten aufs Empfindlichste gestört werden. Die Unzweckmässigkeit, ja Unmöglichkeit, das Entstehen chronischer Veränderungen vermittelst solch acuter Eingriffe zu ergründen, ist selbstverständlich. Es wäre demnach wünschenswerth, ein Verfahren ausfindig zu machen, welches uns in die Lage versetzte, den Blutdruck am Thiere ohne besondere quälende und krankmachende Eingriffe beliebig lange und beliebig oft zu messen, oder wenigstens die Schwankungen desselben innerhalb einiger Wochen ceteris paribus in genügend exacter Weise zu registriren.

Nun besteht bereits seit 10 Jahren eine von Professor S. v. Basch in Wien eingeführte Methode, den Blutdruck am Menschen vermittelst eines vom Erfinder „Sphygmomanometer" genannten Apparates[1]) zu messen; derselbe erfreut sich unter den klinischen Forschern einer ausgedehnten Verbreitung, und mit demselben sind bereits sehr zahlreiche Untersuchungen an Gesunden und Kranken angestellt worden.

Es schien daher Professor Kobert angezeigt, zu untersuchen, ob sich die Methode von Basch, die von den am Thier arbeitenden Forschern[2]) im Allgemeinen bisher links liegen gelassen wurde, vielleicht doch auf das Thierexperiment übertragen liesse, und er beauftragte mich zu ermitteln, inwiefern sich das Sphygmomanometer von Basch für die Zwecke der experimentellen Medicin verwendbar erweisen könnte. Es wäre ja auch in Anbetracht der grossen Popularität des Apparates unter den Klinikern wünschenswerth, denselben einer gründlichen, auf Experimente gestützten Controlle zu unterziehen, da dies gerade mit den am allerverbreitetsten neuen Modificationen dieses Apparates bis jetzt nur in sehr geringem Masse der Fall gewesen. Professor Kobert hatte die Idee der Prüfung des Basch'schen Apparates schon als Assistent des physiologischen Institutes zu Strassburg (unter Professor Goltz) gefasst, liess sie damals aber wieder fallen, weil die damals übliche Modification des Apparates ihm nicht sehr passend zu sein schien. Er kam aber sofort auf seinen Gedanken zurück, nachdem der Basch'sche Apparat zeitgemäss verbessert worden war.

I. Ueber das Princip des Basch'schen Apparates und seine Handhabung.

Das Princip des Basch'schen Apparates beruht darauf, dass der hydrostatische oder aërostatische Druck, welcher nothwendig ist, um

---

[1]) Da der Apparat vom Erfinder nicht als das, sondern als der Sphygmomanometer bezeichnet wird, so muss ich das Wort auch als Masculinum gebrauchen, obschon mir das Neutrum passender erscheinen will. Das Wort bedeutet buchstäblich übersetzt Pulsdruckmesser, was für diejenigen modernen Mediciner wohl nicht überflüssig zu bemerken ist, welche verkehrter Weise asphyktisch mit athemlos zu übersetzen gewohnt sind.

[2]) Das doch sehr ausführliche Lehrbuch der Physiologie von Wagner-Funke-Gruenhagen fertigt noch in seiner neuesten (siebenten) Auflage (Hamburg 1885) den Basch'schen Apparat und alle damit gewonnenen Ergebnisse mit 5 Zeilen ab (Bd. 1, p. 121).

von aussen her ein von Flüssigkeit durchströmtes elastisches Rohr bis zum Verstreichen des Lumens zu comprimiren, so gross sein muss, wie der im Inneren des Rohres herrschende Flüssigkeitsdruck, vermehrt um die Grösse des Widerstandes, welches die Wand des leeren Rohres einer dasselbe abplattenden Kraft entgegensetzt. Daraus schliesst Basch, dass der von aussen auf eine pulsirende Arterie gerade bis zum Verschwinden, resp. bis zum eben wahrnehmbaren Wiedererscheinen des Pulses in der peripher von der Compressionsstelle liegenden Strecke auszuübende Gas- oder Flüssigkeitsdruck gleich sein muss dem Blutdrucke + dem Drucke, welcher die leere Arterie bis zum Verschwinden ihres Lumens zu comprimiren im Stande ist. Ist also *a* der Blutdruck und *b* der Widerstand der elastischen Arterienwand, welcher bei Compression der leeren Arterie zu überwinden ist, so ist der von aussen bis zum Verstreichen des Arterienlumens auszuübende Druck $= a + b$. Basch hat nun die letztere Grösse (*b*) bei normalen Radialarterien des Menschen als zwischen 1—5 mm Hg schwankend bestimmt. Da dieser Werth so gering ist, so glaubt Basch, dass er in praxi gar nicht berücksichtigt zu werden braucht.

Es ist einleuchtend, dass das physikalische Princip, auf welchem Basch seinen Apparat construirte, ein vollkommen richtiges ist, und dass es ein glücklicher Gedanke war, aërostatischen oder hydrostatischen Druck zur Messung der Arterienwandspannung zu wählen und nicht etwa Gewichts- oder Federdruck, wie dies bei Waldenburg's Pulsuhr und bei Talma's Tonometer der Fall ist, da der Federdruck von der Grösse und der Form der comprimirenden Oberfläche in unbestimmbarer Weise beeinflusst wird.

Die Idee, den Blutdruck in Arterien durch den sie comprimirenden aëro- oder hydrostatischen Druck zu messen, hatte schon E. J. Marey[1]) im Jahre 1875; jedoch zeigte Basch[2]) die Unzuverlässigkeit der von Marey angewandten Methode. Roy und Brown[3]) benutzten ein ähnliches Princip zur Bestimmung des Blutdrucks an durchsichtigen Membranen (Schwimmhaut des Frosches).

Der von Basch erfundene Apparat, von ihm selbst Sphygmomanometer genannt, besteht aus einer Druckpelotte, welche mit einem Manometer verbunden ist. Der wesentliche Antheil des Apparates ist die Druckpelotte, oder die „flüssige Pelotte", wie sie Basch nennt. Dieselbe hat seit der ersten Publication Basch's einige Modificationen erfahren. In ihrer ersten Gestalt bestand diese flüssige Pelotte aus einem kleinen Glastrichter, über dessen weite Oeffnung eine sehr dünne Kautschukmembran ganz locker aufgebunden war. Darüber kam eine unelastische Hülle aus Leinwand oder Seide, welche ebenfalls unter Vermeidung jedweder Spannung die Kautschukmembran überzog. Die auf diese Weise hergestellte Pelotte, welche ich mit A bezeichnen will, bildete mit Wasser gefüllt und mit einem zwei-

---

[1]) Travaux du laboratoire de M. Marey, première année, 1875, p. 309.

[2]) Ueber die Messung des Blutdrucks am Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2, 1880, p. 80.

[3]) Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft zu Berlin vom 15. Februar 1878. Vergl. Roy and Brown, the blood-pressure and its variations in the arterioles, capillaries and smaller veins. Journal of Physiology, Vol. 2, 1877, Nr. 5, p. 323.

schenkeligen Quecksilbermanometer in Verbindung gebracht die ursprüngliche Gestalt des Sphygmomanometers. Wird eine solche Pelotte gegen eine feste Unterlage gedrückt, so verkleinert sich ihr Volum, während gleichzeitig das Quecksilber im Manometer steigt; da durch die unelastische Hülle eine Ausbauchung der Pelottenmembran und eine Dehnung derselben verhindert wird, so „werden von ihr aus keine oder nur sehr unerhebliche Kräfte sich entwickeln, die der belastenden Quecksilbersäule entgegenwirken. Unter solchen Umständen wird die feste Unterlage den vollen Druck erfahren, den das Quecksilber in dem mit der Pelotte in Verbindung stehenden Manometer anzeigt; mit anderen Worten: es wird die Unterlage so gedrückt werden, als ob die Quecksilbersäule unmittelbar auf ihr lastete“ [1]).

Die während der nachfolgenden 2 Jahre von Basch vorgenommenen Modificationen beziehen sich zum Theil auf das Stativ, zum Theil auf den Manometer, der durch ein einschenkliges Rohr ersetzt wurde [2]). Dieselben kommen hier nicht weiter in Betracht. Dagegen erfuhr die Pelotte eine wesentliche Umgestaltung zunächst im Jahre 1883 [3]). Die dünne Kautschukmembran wurde, weil dieselbe das Wasser rasch verdunsten liess, häufig platzte und das Aufbinden derselben umständlich war, durch eine Kappe aus etwas stärkerem Kautschuk ersetzt und auf einen kleinen flachen Metalltrichter, den Rand desselben etwa 0,5 cm überragend, aufgebunden. Um auch den Zweck, den früher der Seidenüberzug erfüllte, zu erreichen, d. h. um zu verhindern, dass die Kautschukkappe bei der Compression sich seitlich ausbauche und spanne, liess Basch dieselbe durch einen beweglichen Metallmantel decken. Eine leicht federnde Spirale sorgt dafür, dass dieser Mantel die Kautschukkappe so überdeckt, dass eine Ausbauchung unmöglich ist. Ich werde diese Form der Pelotte als Modification B bezeichnen. An diesem Apparate sowie an dessen gleich zu besprechender neuester Umgestaltung ist der Quecksilbermanometer durch einen nach dem Princip des Anaeroidbarometer gebauten Metallfedermanometer [4]), welcher, wie der ganze Apparat, mit Wasser gefüllt ist, ersetzt worden. Das Zifferblatt des Manometers ist empirisch von 0—250 mm Quecksilberdruck von 10 zu 10 mm graduirt, gestattet aber auch feinere Ablesungen. Die neueste Modification, welche ich als C bezeichnen will, hat die Pelotte im Jahre 1890 erfahren. Dieselbe besteht jetzt nämlich „aus einem Messingringe, über welchen 2 Kautschukkappen aufgebunden sind. Die eine dieser Kappen, die Pulskappe, besteht in ihrem Seitentheile aus dickerem Kautschuk, nur der Boden derselben, d. i. jener Theil, den man auf die zu comprimirende Arterie aufsetzt, besteht aus dünnem Kautschuk. Die zweite derselben, die Druckkappe, ist aus gleichmässig starker Kautschukplatte verfertigt [5]).“ Die durch diese beiden Kappen und den Metallring be-

[1]) l. c. p. 87.

[2]) Der Sphygmomanometer und seine Verwerthung in der Praxis. Separat-Abdruck aus der Berliner klinischen Wochenschrift 1887, Nr. 12. Berlin, Hirschwald, 1887, p. 8.

[3]) Ein transportabler Metallsphygmomanometer. Wien. med. Wochenschr. 1883, Separat-Abdruck.

[4]) Fabricirt von der Barometerfabrik von C. Lufft in Stuttgart.

[5]) Aus der dem Apparate beigegebenen Anleitung von Basch. Marienbad 1890.

grenzte Höhlung ist durch einen dünnen und ziemlich starrwandigen Kautschukschlauch von 20 cm Länge mit dem Innern des mit Luft gefüllten Metallmanometers luftdicht verbunden. Die Compression erfolgt so, dass man „die Pulskappe auf die zu comprimirende Arterie aufsetzt und die Druckkappe mit dem Finger einstülpt".

Ganz in ähnlicher Weise hat scheinbar unabhängig davon Potain[1]) den Sphygmomanometer modificirt. Zum Ablesen bedient er sich gleichfalls eines mit Luft gefüllten Metallmanometers, aber anstatt der Basch'schen Pelotte benutzt er einen kleinen, aus 4 Kautschuksectoren geformten ellipsoiden Ballon, dessen vierter, aus sehr dünnem Kautschuk bereiteter Sector auf die Arterie zu liegen kommt und zwar so, dass sein längerer Durchmesser der Gefässrichtung parallel gerichtet ist. Auf die Ergebnisse der Versuche von Potain komme ich im nächsten Kapitel zu sprechen.

Die Handhabung des Sphygmomanometers ist nach Basch folgende. Es handelt sich in erster Linie darum, dass der durch die Pelotte ausgeübte Druck womöglich in toto nur allein die zu comprimirende Arterie trifft; deshalb darf letztere nicht in Weichtheilen vergraben sein, sondern muss auf flacher knöcherner Unterlage ruhen und, nur von dünner Haut und Fascie bedeckt, ganz oberflächlich liegen. Daher eignen sich zur Compression am besten die Radialarterie in der Nähe des Handgelenkes, wo sie gegen das Capitulum andrückbar ist, oder die Temporalis superficialis gleich oberhalb des Jochbogens. Bei Compression der Radialarterie benutzte Basch früher ein dazu geeignetes Brett, an welches die Hand der Versuchsperson in Extension fixirt wurde. Der Apparat selbst wurde vermittelst eines sehr sinnreichen Schraubencompressoriums, welches einem Mikroskopstativ nachgebildet war, auf die Arterie so lange aufgedrückt, bis eine peripher von der Compressionsstelle angebrachte, den Puls anzeigende Vorrichtung den Moment des Verschwindens, resp. des eben wahrnehmbaren Wiedererscheinens des Pulses anzeigte. Zur Vermeidung einer durch den Hohlhandbogen rücklaufenden Pulswelle war das Handgelenk durch einen elastischen Schlauch comprimirt[2]). Für die Apparate neuester Construction empfiehlt Basch selbst ein viel einfacheres Verfahren. Die Pulspelotte wird einfach aus freier Hand auf die entsprechende Arterienstelle aufgedrückt. Bei Compression der Radialarterie soll die Hand im Handwurzelgelenk möglichst gestreckt werden. Peripher von der Pelotte, nahe an deren Rande, wird der Puls mit dem Finger befühlt und gleichzeitig zur Vermeidung der rücklaufenden Welle comprimirt. Potain benutzt dazu noch einen zweiten hart neben dem tastenden aufgesetzten Finger. Das Aufhören und Wiedererscheinen des Pulses unter dem tastenden Finger zeigt den Zeitpunkt der bewerkstelligten, resp. eben gelösten Compression an. „Man braucht also, um die Arterienspannung zu erfahren, nur den Stand des Zeigers zur Zeit des eben merklichen Wiedererscheinens des Pulses abzulesen."

[1]) Du Sphygmomanomètre et de la mesure de la pression artérielle de l'homme à l'état normal et pathologique. Archives de Physiologie norm. et pathol., 1889, p. 556.

[2]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2, 1880, p. 93.

II. Die bisher über den Apparat veröffentlichten Arbeiten.

Die Anzahl der mittelst des Basch'schen Sphygmomanometers seit dessen Erfindung gemachten Untersuchungen an Gesunden und Kranken ist bei der grossen Popularität unter den Klinikern, welche er seiner Handlichkeit und zweckmässigen Construction verdankt, eine ausserordentlich grosse. Die bis 1887 in Westeuropa erschienenen Publicationen sind zwar von Basch[1]) selbst zusammengestellt und kurz besprochen worden, die osteuropäischen aber nicht. Ich werde daher alle in chronologischer Reihenfolge besprechen und die bei Basch nicht angeführten neueren Arbeiten, sowie alle aus der russischen Litteratur etwas eingehender behandeln.

Gleich nach der ersten Basch'schen Abhandlung in der Zeitschrift für klinische Medicin erschien in derselben Zeitschrift eine Arbeit von J. Zadek[2]).

Genannter Autor, auf dessen Arbeit noch später zurückzukommen ist, gelangt zunächst zu dem Schlusse, dass der Apparat keine absoluten Zahlen für den Blutdruck angiebt, sondern solche, die in Folge des von den die Arterie bedeckenden Weichtheilen geleisteten Widerstandes wahrscheinlich grösser sind als der Blutdruck[3]). Der Apparat ist daher zur Vergleichung des Blutdrucks bei verschiedenen Personen nur in beschränkter Weise zu verwenden. Der Hauptwerth desselben liegt in der Bestimmung der Blutdruckschwankungen an derselben Person. Es kommt wenig auf die Richtung an, in welcher die Pelotte comprimirt wird; ebensowenig ist die Form der Pelotte von Belang, es kommt aber sehr auf die richtige Stellung des Handgelenks der Versuchsperson an, da verschiedene Stellungen der Hand ceteris paribus Differenzen im Manometer bis 24 mm Quecksilber abgeben können (160—154—136). Doch lässt sich, die richtige Stellung des Handgelenks bei jeder Messung vorausgesetzt, der Blutdruck bei ein und derselben Person als eine ziemlich constante Grösse erkennen; er unterliegt einer täglichen Periode: am Nachmittag erreicht er sein Maximum (8—15 mm mehr als früh), um gegen Abend wieder zu sinken. Bei verschiedenen fieberhaften Krankheiten hat Zadek recht vieldeutige Werthe erhalten, doch will er einen Parallelismus zwischen Temperatur, Pulsfrequenz und Blutdruck constatirt haben und glaubt, dass beim Fieber Momente vorhanden sind, welche die Tendenz haben, den Blutdruck in die Höhe zu treiben; da er nach kalten Bädern ein Sinken des Blutdrucks constatirte, hält er es für wahrscheinlich, dass der erhöhten Blutwärme die blutdrucksteigende Wirkung im Fieber zukommt. Diese Schlüsse Zadek's wurden von Wetzel[4]) einer eingehenden Kritik unterzogen. Ferner fand Zadek, dass der Aufenthalt in comprimirter Luft blutdrucksteigernd wirkt.

Fast gleichzeitig mit der vorliegenden erschien eine später noch zu besprechende Arbeit von Christeller. Dieser Autor bemerkt gleich Eingangs: „Der Apparat ist nicht geeignet, absolute Werthe für den jedesmaligen, bei einem Individuum vorhandenen Blutdruck zu liefern, sondern man muss sich mit approximativen Werthen begnügen und die gewöhnlich nicht weit von einander entfernt liegenden Grenzen der gefundenen Werthe verzeichnen. Sehr wohl aber kann man mit dem Apparate Schwankungen des Blutdrucks unter sonst gleichen Bedingungen, d. i. also jedesmal mit gleichen Fehlerquellen genau angeben.“ Christeller stellt in Uebereinstimmung mit Zadek die Grenzen der phy-

---

[1]) Separat-Abdruck aus der Berl. klin. Wochenschr. 1887, Nr. 12 ff.

[2]) Die Messung des Blutdrucks am Menschen mittelst des Basch'schen Apparats. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **2**, p. 509. — Zuerst als Inaugural-Dissertation Berlin 1880 erschienen.

[3]) cf. Waldenburg, Verhandlungen der physiologischen Gesellschaft zu Berlin 1880, Nr. 7, 8, 10; Berl. klin. Wochenschr. 1880, Nr. 24.

[4]) Ueber Blutdruckmessungen am Menschen unter pathologischen Verhältnissen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **3**, 1881, p. 33 und Inaug.-Diss. Berlin 1880.

siologischen Blutdruckschwankungen als zwischen 70 und 100 mm Hg liegend, bei ein und derselben Person an der Radialis gemessen, fest; alles was darüber oder darunter liegt, sei pathologisch. Gewöhnlich sind die Grenzen näher einander gerückt: 100—130 mm Hg. Christeller stellte seine Untersuchungen an 19 Patienten an, und zwar an solchen mit Krankheiten des Circulationsapparates, des Abdomens und des Respirationsapparates, ferner an zwei Fällen von chronischer Bleivergiftung: weiter machte er einige Versuche mit Medicamenten an Gesunden und Kranken. Für den Druck bei Mitralinsufficienz fand er bei gestörter Compensation niedere Werthe (70—80 mm), bei guter Compensation Mittelwerthe, bei Herzhypertrophie die höchsten Zahlen (130—140 mm). Was die Verhältnisse bei Morbus Brightii betrifft, so fand er bei Nephritis chronica in dem Stadium, wo es zu physikalisch nachweisbaren Veränderungen des Circulationsapparates gekommen ist, insbesondere zu Hypertrophie des Herzens, einen über die Norm sich nicht unbeträchtlich erhebenden Blutdruck; wo dies nicht nachweisbar war, war der Blutdruck normal. Zwei Fälle von chronischer Bleiintoxication zeigten Werthe, welche die obere Normalgrenze überschritten oder ihr sehr nahe standen. Bei seinen Versuchen mit Medicamenten kam Christeller nach zehn Beobachtungen mit Morphium zu dem Ergebniss, dass „bei einem gesunden Individuum eine einmalige Einspritzung von 0,01 Morphium eine Herabsetzung des arteriellen Drucks hervorruft, die fast stets mindestens 20 mm Hg oder darüber beträgt und verschieden lange andauert". Das Ergotin und die Digitalis wirkten blutdruckerhöhend, das Chloralhydrat druckherabsetzend.

In einer in demselben Bande der Zeitschrift für klinische Medicin gedruckten Abhandlung erörtert Basch[1]) seine an 141 Individuen der verschiedensten Art gemachten Messungen; er führt zunächst an, dass im Alter von 20 bis 60 Jahren die mittleren Zahlen weitaus häufiger sind als die niederen und hohen. Er sucht auch zu beweisen, dass unter Berücksichtigung des Alters, der Constitution, der Ernährungsverhältnisse u. s. w. die Einzelmessung statistisch, semiotisch und pathognomonisch verwerthbar sei. Die Frage über das Verhalten des Blutdrucks bei fieberhaften Krankheiten lässt sich nach Basch nicht einfach mit ja oder nein beantworten. Beides könne vorkommen, sowohl Blutdrucksteigerung als Herabsetzung; doch ergiebt sich aus den Beobachtungen Basch's, dass „im Grossen und Ganzen während des Ansteigens der Temperatur Bedingungen obzuwalten scheinen, die das Bestreben haben, den Blutdruck in die Höhe zu treiben".

Homolle[2]) verglich die Apparate von Waldenburg und Basch und giebt letzterem den Vorzug (citirt nach Schapiro).

Rabinowitz[3]) benutzte bei Verwendung des Sphygmomanometers ein ähnliches Verfahren wie Roy und Brown. „In einem einfachen Schraubentourniquet wird die solide Pelotte durch eine metallene Kapsel ersetzt. Letztere ist durch eine dünne Kautschukmembran luftdicht verschlossen und darüber mit einer unelastischen Hülle überzogen. Beide Membranen müssen aber ganz locker aufgebunden werden. Die mit einem Quecksilbermanometer einerseits und mit einem Kautschukballon anderseits in Verbindung stehende Kapsel wird auf die Arterie aufgesetzt und mittelst eines breiten, um den Arm gehenden Bandes befestigt. Das ganze System ist mit Wasser gefüllt. Wird nun der Kautschukballon comprimirt, so spannt sich die vorher collabirte Membran, wird hervorgewölbt und übt einen Druck auf die darunter liegenden Theile aus. Die Kapsel entfernt sich dabei von der Arterie, und eine Compression derselben von Seiten der Kapselränder wird auf diese Weise von selbst verhütet; eine wesentliche Spannung der Membran muss durch Drehung der Schraube des Tourniquets verhindert werden."

Ueber diese Methode äussert sich Basch abfällig, weil durch das Einspritzen von Flüssigkeit ein zu vermeidender Fehler, d. h. die Spannung der Pelottenmembran eingeführt werde[4]). Trotzdem benutzt aber Basch eine ähnliche Methode, um allerdings Luft in die Pelotte zu drücken, bei seinem Apparate der allerneuesten Construction. Auch Rabinowitz schliesst aus seinen Beobachtungen, dass neben der abnorm

---

[1]) l. c. p. 502.

[2]) De la détermination de la pression du sang chez l'homme. Revue de médecine 1881, Nr. 3.

[3]) Blutdruckbestimmungen an unverletzten Gefässen des Menschen und der Thiere. Inaug.-Diss. Königsberg 1881. Vergl. Virchow-Hirsch, Jahrb. 1881, I, p. 204.

[4]) Der genannte Separat-Abdruck aus der Berl. klin. Wochenschr. p. 17.

erhöhten Eigenwärme auch eine Blutdruckzunahme im Fieber vorhanden ist. Aus zahlreichen Druckbestimmungen, welche Rabinowitz auch an der Brachialis gemacht, fand er eine Druckdifferenz gegenüber der Radialis, welche 10—30 mm betrug, gleichgültig ob der Blutdruck im Aortensystem normal oder pathologisch war. Zum Schlusse bemerkt Rabinowitz, dass die Blutdruckmessung an Arterien des Menschen nach der Methode von Roy und Brown oder nach Basch sich zur Bestimmung des absoluten Blutdrucks nicht eigne, wohl aber zu der von Blutdruckschwankungen bei ein und demselben Individuum.

Lenzmann[1]) belastete bei seinen Versuchen den Sphygmomanometer, nach dem Vorschlag von Finkler, derart, dass, wenn die Pelotte auf die Radialis aufgesetzt wurde, diese schon durch das Gewicht des beschwerten Instrumentes unter allen Umständen bis zum Verschwinden des Pulses zusammengedrückt wurde; das so belastete Instrument an einem beweglichen Stativ befestigt, konnte mittelst eines um zwei Rollen gelegten Seidenfadens, der durch eine stellbare Schraube angezogen wurde, gehoben werden, wodurch der durch die Schwere der Pelotte ausgeübte Druck bis zum Wiedererscheinen des Pulses vermindert wurde. Lenzmann beantwortet die Streitfrage über das Verhalten des Blutdrucks beim Valsalva'schen Versuche dahin, dass während des Versuches der Blutdruck um ein Bedeutendes sinkt. Nach dem Valsalva'schen Versuche steigt der Blutdruck über die Norm, und zwar fast um ebensoviel, wie er während des Versuches unter dieselbe gefallen war. Der hohe Blutdruck bleibt eine Zeit lang (wenige Minuten) noch über der Norm und kehrt erst allmählig zu derselben zurück. Während der Inspiration comprimirter Luft sinkt der Blutdruck unter die Norm und bleibt desto länger auf dem niederen Stande, je länger der Gebrauch comprimirter Luft fortgesetzt wurde. Nach einigen Athmungen kehrt der Druck allmählig zur Norm zurück, ohne vorher über seine gewöhnliche Grenze zu gehen, während nach mehreren Athmungen derselbe, bevor er zur Norm zurückkehrt, erst ebenso lange Zeit über das Normale steigt, wie er vorher unter ihm blieb, um dann erst allmählig auf sein früheres Mass zurückzukehren. Durch die Exspiration in comprimirte Luft wird der Blutdruck herabgesetzt. Der niedrige Druck überdauert die Ausathmung um kurze Zeit, um dann entweder sofort auf sein früheres Mass zurückzukehren, oder erst, nachdem er vorher gestiegen war. Bei ein- bis zweimaliger Inspiration verdünnter Luft steigt der Blutdruck während der Inspiration, um seine grösste Höhe erst bei der folgenden Exspiration zu erreichen. Bei länger fortdauernder Inspiration verdünnter Luft kann der Blutdruck derselbe bleiben oder auch fallen, je nach der Dauer des Versuchs und dem Grade der Verdünnung. Eine bedeutende Blutdrucksteigerung ist die Nachwirkung.

Schapiro[2]) fand, dass der Blutdruck, an der Radialis gemessen, im Stehen zwischen 105—135 mm, dagegen in horizontaler Lage zwischen 119—145 mm schwankt. Er betont die Wichtigkeit bei jeder Messung, dem Vorder- und Oberarm dieselbe Stellung zum Horizonte zu ertheilen, da der Druck in der Radialis nach den Gesetzen der Schwere je nach der Lage der Extremität zum Horizonte variirt.

Zu dem gleichen Resultate kam auch Friedmann[3]), welcher auf Grund seiner, unter Controlle von Thierversuchen, ausgeführten Beobachtungen am Menschen fand, dass der Blutdruck im Liegen höher ist als im Stehen.

Stelmachowitsch[4]) fand mittelst des Basch'schen Apparates, dass der Blutdruck zu Beginn einer kalten Einpackung um 6—8° R. steigt, zum Schlusse sinkt; das Sinken überdauert die Einpackung um etwa eine halbe Stunde, worauf der Blutdruck wieder zur normalen Höhe ansteigt.

Arnheim[5]) adaptirte den Sphygmomanometer speciell zur Application an

---

[1]) Ueber den Einfluss transportabler pneumatischer Apparate auf die Blutcirculation des gesunden Menschen. Eine experimentelle Studie mittelst des v. Baschschen Sphygmomanometers. Inaug.-Diss. Bonn 1881.

[2]) Ueber den Einfluss des Blutdrucks auf die Herzthätigkeit bei Gesunden und in manchen krankhaften Zuständen. Inaug.-Diss. Petersburg 1881. Russisch.

[3]) Ueber die Aenderungen, welche der Blutdruck des Menschen in verschiedenen Körperlagen erfährt. Wiener med. Jahrbücher 1882. Sep.-Abdruck.

[4]) Ueber kalte Einpackungen. Inaug.-Diss. Petersburg 1882. Russisch.

[5]) Ueber das Verhalten des Wärmeverlustes, der Hauptperspiration und des

die Temporalis superficialis; er kommt ebenfalls wie Zadek zu dem Ergebnisse, dass im Fieber der Blutdruck die Tendenz zu steigen zeigt. Er veranlasste Fräulein Doktor A. Eckert[1]), den Blutdruck bei gesunden und kranken Kindern an der Temporalis zu bestimmen. Die Messungen ergaben: 1) Der Blutdruck steigt mit dem Alter der Kinder. 2) Bei gleichem Alter ist der Blutdruck desto grösser, je grösser Körperlänge und Gewicht sind. 3) In der linken Temporalis ist in der grössten Mehrzahl der Fälle der Blutdruck höher als rechts. 4) Ceteris paribus ist der Blutdruck bei Knaben grösser als bei Mädchen. Bei Fiebernden fand Fräulein Eckert: 1) das Fieber wirkt immer mehr oder weniger blutdrucksteigernd; 2) kurzdauernde Fieberprozesse mit raschem Ansteigen der Eigenwärme und deutlicher Krisis wirken bedeutend auf den Blutdruck, indem derselbe mit dem Ansteigen der Temperatur bedeutend steigt, um während der Krisis unter die Norm zu fallen; 3) continuirliche Fieber geben zu Anfang auch eine Blutdrucksteigerung; dauert aber der fieberhafte Zustand lange, so folgt schliesslich immer eine bedeutende Herabsetzung des Blutdrucks[2]).

Scholkowski[3]) kam auf Grund von 37 Messungen, welche er an 14 Erwachsenen und einem 11jährigen Knaben an der Radialis anstellte, zu dem Ergebnisse, dass heisse Fussbäder (33,5—36° R.) eine Steigerung des Blutdruckes um mindestens 2—5 mm und höchstens um 15—18 mm Hg bewirken, welche noch 15—20 Minuten nach dem Bade anhält.

Jakimow[4]) studirte den Einfluss warmer Bäder auf den Blutdruck. Als Versuchspersonen dienten ihm 25 erwachsene gesunde Männer, bei welchen er nach einem warmen Bade (29°—32° R.), von ½ Stunde Dauer, ein Sinken des Blutdruckes, an beiden Aa. temporales gemessen, im Mittel um 7 mm Hg (min. 0,5 mm, max. 20 mm) beobachtete. Derselbe Autor bestimmte den Mitteldruck für die A. temporalis und fand rechts 118,2, links 121,4 mm Hg[5]).

Lehmann[6]) machte an sich selbst Versuche bei Anwendung von Sitzbädern und fand, dass sowohl solche von 12—16° C., als solche von 32° C. den Blutdruck manchmal um 50 mm Hg erhöhten.

Wetzel[7]), welcher unter der bewährten Leitung von Riegel arbeitete, verglich die mit dem Basch'schen Apparate an Fiebernden gewonnenen Druckwerthe mit den gleichzeitig aufgenommenen Pulscurven. Im Gegensatze zu Zadek, dessen Versuche er einer scharfen Kritik unterzieht, fand er, dass in allen Fällen jedesmal die Temperaturerhöhung sofort von einem Sinken des Blutdrucks begleitet war, um mit Rückkehr zur normalen Temperatur wieder einem höheren Druckwerthe, wenn auch nicht stets sofort bis zur Norm, Platz zu machen; im Wesentlichen hat sich eine Uebereinstimmung der sphygmomanometrischen Beobachtungen mit den sphygmographischen ergeben.

Lazarus und Schirmunski[8]) erblicken im Sphygmomanometer einen Apparat, der „ganz genau die Veränderungen des Blutdrucks bei derselben Person veranschaulicht". Sie constatiren, dass beim Aufenthalt in verdünnter Luft die Blutdruckcurve gleich von Anfang an die deutlich ausgesprochene Tendenz zu sinken zeigt, dass dieses Sinken mehr oder weniger lange das Studium der constanten Luftverdünnung überdauert und gewöhnlich zum Schlusse des Versuchs abnimmt.

Silva[9]) fand, dass der Blutdruck nach einem Aderlasse sinkt, dass

---

Blutdrucks bei verschiedenen fieberhaften Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **5**, 1882, p. 363.

[1]) Blutdruckmessungen an Kindern mit dem Sphygmomanometer von Basch. Wratsch 1882, Nr. 17, p. 277. Russisch.

[2]) Citirt nach Arnheim l. c. p. 409.

[3]) Zur Frage über die Wirkung heisser Fussbäder. Inaug.-Diss. Petersburg 1882. Russisch.

[4]) Zur Lehre von den warmen Bädern. Inaug.-Diss. Petersburg 1883. Russisch.

[5]) l. c. p. 52 u. 53; cf. Eckert und Arnheim l. c.

[6]) Blutdruck nach Bädern. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **5**, 1883, p. 206.

[7]) Ueber den Blutdruck im Fieber. Ibidem p. 323.

[8]) Ueber die Wirkung des Aufenthalts in verdünnter Luft auf den Blutdruck. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **7**, 1884, p. 299.

[9]) Dell' azione di salasso sulla pressione sang. nell' uomo. Rivista clinica di Bologna 1883. Citirt nach Basch.

dieses Sinken binnen 1/4—1 Stunde sein Maximum erreicht und noch 3—5 Stunden später anhält. Bei Blutentziehungen, die ein Procent des Körpergewichts übersteigen, dauert die Druckabnahme 30—48 Stunden. Sie variirt zwischen 15 bis 45 mm Hg.

Lebedew und Poroschnjakow[1]) untersuchten mittelst des Basch'schen Apparates den Blutdruck bei Gebärenden und Wöchnerinnen und constatirten ein Sinken desselben im Wochenbett, seltener ein Ansteigen in den ersten Tagen post partum; die Entbindung selbst war auf den Blutdruck ohne Einfluss. Er betrug dabei 100 mm Hg.

Ed. Maragliano[2]) hat in den Jahren 1883—90 die Beeinflussung des Blutdrucks und des Arteriencalibers durch verschiedene medicamentöse Substanzen am Menschen geprüft. Seine Untersuchungen, welche mit dem Plethysmographen controllirt wurden, ergaben Folgendes. Das salicylsaure Natron und alle andern Antipyretica erweitern die Hautgefässe normaler Individuen und Fiebernder. Demgemäss darf man meist auf eine Blutdruckherabsetzung rechnen. Auffälliger Weise veranlasste jedoch das Natriumsalicylat nie ein Sinken des Blutdrucks, sondern häufig eine Steigerung um 5—10 mm Hg, welche 2—8 Stunden anhielt. Aehnliches liess sich auch beim Kairin und Thallin feststellen. Auch Convallamarin kann den Druck bis um 30 mm steigern. Leubuscher[3]) fand zwar mittelst des Basch'schen Apparates Schwankungen nach Convallamarin nur innerhalb der normalen Grenzen, aber dieser Widerspruch ist leicht erklärlich, denn die Hälfte der käuflichen Convallamarinpräparate wirkt nach Professor Kobert's Untersuchungen überhaupt nicht, da sie zersetzt ist. Quebrachin und Aspidospermin sind nach Maragliano auf den Blutdruck ohne Einfluss.

Wassiljew[4]) untersuchte den Einfluss kalter und heisser Handbäder auf den Blutdruck, welchen er mittelst des Sphygmomanometers an der Temporalis bestimmte. Seine Ergebnisse sind folgende: Heisse Handbäder von 33 bis 35° R. erzeugen neben einer Beschleunigung des Pulses und der Respiration eine Blutdrucksteigerung von etwa 6 mm Hg. Kalte Handbäder von 5—10° R. verlangsamen den Puls und setzen den Blutdruck herab. Auch dieser Autor constatirte in der linken Temporalis einen höheren Mitteldruck (121,8) als in der rechten (118,4 mm Hg).

Schweinburg[5]) fand, in Uebereinstimmung mit dem Thierexperimente, ein Sinken des Blutdrucks beim Menschen nach Inhalation von Amylnitrit.

Oertel[6]) sah bei verschiedenen Patienten eine Erhöhung des Blutdrucks beim Bergsteigen.

Istamanow[7]) mass den Blutdruck an der Radialis bei verschiedenen Reizen auf die peripheren Nerven. Kitzeln erzeugte eine Steigerung des Blutdrucks um etwa 10 mm Hg (23 Versuchspersonen), Anblasen des Gesichts (bei 11 Personen) ebenfalls. Bei schmerzhaften Reizen (Stecknadelstich, Kneifen mit einer Kornzange) bleibt der Blutdruck fast immer unverändert (23 Beobachtungen). Von thermischen Reizen erzeugte Kälte (Applicationen von Eisstückchen, Aetherzerstäubung) Steigerung des Blutdrucks (29 Beobachtungen), Wärme (heisses Wasser von 40—90° C. in einem Reagensglase) ein Sinken desselben (31 Versuche). Reizung der Geschmacksnerven (mit Citronensäure, Chinin, Zucker, Salz-

---

[1]) Der Sphygmomanometer von Basch in seiner Anwendung zur Blutdruckbestimmung während der Geburt. Russkaja Medizina 1883, Nr. 1. Russisch; Centralbl. f. Gynäkologie 1884, Nr. 1.

[2]) Wirkung des salicylsauren Natrons auf die Circulation. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **7**, 1884, p. 248. Das Verhalten der Gefässe im Fieber. Ibid. Bd. **14**, 1888, p. 309 und Bd. **17**, 1890, p. 291.

[3]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **7**, 1884, p. 590.

[4]) Material zur Lehre von den kalten und heissen Handbädern. Inaug.-Diss. Petersburg 1884. Russisch.

[5]) Zur Wirkungsweise des Amylnitrit. Wiener med. Presse 1884; citirt nach Basch. Diese Arbeit, welche mir im Original nicht zugänglich war, findet sich weder in Schmidt's Jahrbüchern noch in Virchow-Hirsch's Jahresbericht referirt.

[6]) Handbuch der allgemeinen Therapie der Kreislaufsstörungen. Leipzig 1884.

[7]) Einfluss von Reizung peripherer Nerven auf das Gefässsystem des Menschen. Inaug.-Diss. Petersburg 1885. Aus dem physiol. Laboratorium von Prof. Tarchanoff. Russisch.

lösungen) verursachten bald Steigerung des Blutdrucks (saurer und bitterer Geschmack), bald liessen sie denselben unbeeinflusst (süsse und salzige Empfindung). Bei Reizung der Gehörsnerven steigt der Blutdruck in der Mehrzahl der Fälle (25 Versuche mit Tönen einer Stimmgabel, Schuss, Trompetenstoss etc.). Beim Uebergang aus einem hellen in einen dunklen Raum und umgekehrt steigt der Blutdruck (23 Versuche). Unangenehme Geruchsempfindungen (NH_3, H_2S) steigern den Blutdruck, angenehme (Rosenöl, Bergamottöl) setzen ihn herab (31 Versuche).

C. v. Norden[1]) fand, dass Antipyrin den Blutdruck nicht wesentlich beeinflusst.

Fick[2]) demonstrirte den Sphygmomanometer in der physikalisch-medicinischen Gesellschaft zu Würzburg an sich selbst. Er glaubt, dass der Apparat bei sorgfältiger Anwendung den Anforderungen, die man an ihn stellen kann, entspricht, und dass sich dabei brauchbare Resultate erzielen lassen.

A. Schott[3]) sah unter Benutzung des Basch'schen Apparates nach den CO_2haltigen Bädern von Bad Nauheim den Blutdruck beträchtlich in die Höhe gehen.

Feilchenfeld[4]) fand, dass Flüssigkeitsentziehung den Blutdruck, mit Hülfe des in Rede stehenden Apparates gemessen, nicht wesentlich ändert.

Kuhe-Wiegandt[5]) konnte an einer urämischen Patientin, welcher vor einem Aderlass aus der Art. radialis eine Blutdruckbestimmung mit dem Hg-Manometer gemacht wurde, die Angaben des letzteren mit dem Sphygmomanometer (Modell A) vergleichen. Die Differenz war eine sehr bedeutende; während mit dem Sphygmomanometer die Zahl 280 mm Hg gefunden wurde, wies das Hg-Manometer einen Blutdruck von nur 150 mm auf. Verfasser glaubt diesen grossen Unterschied auf die bei diesen Patienten bestehenden Arteriosclerose zurückführen zu können. Nachdem er an nichtfiebernden Patienten hatte nachweisen können, dass Kairin, Antipyrin und Thallin in medicamentösen Dosen den Blutdruck nicht beeinflussen, untersuchte er die Einwirkung der durch diese Stoffe verursachten künstlichen Entfieberung auf den Blutdruck und fand, dass auch bei Fiebernden der (in der Mehrzahl seiner Fälle erhöhte) Blutdruck durch dieselben unbeeinflusst blieb. Ebenso waren kalte Bäder trotz der antipyretischen Wirkung ohne Einfluss auf den Blutdruck. Zum Schlusse berücksichtigt er seine gleichzeitig mit dem sphygmomanometrischen ausgeführten sphygmographischen Befunde und stimmt mit jenen Autoren überein, welche beim Fieber diejenigen Veränderungen des Sphygmogramms gefunden haben, welche als Zeichen vermehrter Gefässspannung gedeutet werden; doch könne diese Form der Pulscurve nicht als eine Folgeerscheinung der Blutdrucksteigerung angesehen werden; denn sie träte auch auf, wenn der Blutdruck sich nicht verändert, ja selbst, wenn er sinkt. Verfasser vermuthet, dass die febrile Temperatursteigerung einen directen Einfluss auf die Gefässmuskeln ausübt, welcher unabhängig von der Höhe des mittleren Blutdrucks zu Stande kommt.

Weinstein[6]) hat die Wirkungsweise des Thallin bei Fiebernden mit dem Sphygmomanometer studirt und fand, dass das Thallin den Blutdruck erniedrigt.

Nach Silva[7]) soll eine Eisblase, auf die Herzgegend applicirt, den Blutdruck beträchtlich herabsetzen.

Nach Schweinburg und Pollak[8]) sollen kalte Sitzbäder den Blutdruck steigern, warme ihn herabsetzen.

In demselben Jahre, wie die letztgenannte Publication, erschien jene Arbeit von Basch[9]), auf die bereits mehrfach hingewiesen wurde.

---

[1]) Zur Wirkung des Antipyrin. Berl. klin. Wochenschr. 1884, Nr. 32, p. 503.

[2]) Sitzungsberichte der physik.-med. Gesellschaft zu Würzburg 1885. Sep.-Abdr.

[3]) Zur Therapie der chron. Herzkrankheiten. Berl. klin. Wochenschr. 1885.

[4]) Ueber Oertel's Verfahren mittelst Flüssigkeitsentziehung. Zeitschr. f. klin. Md. Bd. **11**, 1886, p. 403.

[5]) Ueber den Einfluss des Fiebers auf den arteriellen Blutdruck. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmak. Bd. **20**, 1886, p. 126.

[6]) Ueber das Thallin. Wiener med. Blätter 1886, citirt nach Basch.

[7]) Sull' azione della vesica di ghiaccio applicata alle regione cardiaca. Clinica medica de Torino. La Riforma medica 1886, Nr. 253. Citirt nach Basch.

[8]) Klinische Studien aus der allg. Poliklinik. Wien 1887. Citirt nach Basch.

[9]) Der Sphygmomanometer etc. Separat-Abdruck aus der Berl. klin. Wochenschrift 1887, Nr. 12 ff.

Babajew-Babajan[1]) giebt eine genaue Beschreibung des Basch'schen Apparates, Modification B. Er ersetzte den verbindenden Kautschukschlauch durch einen weichen französischen Katheter, zur Vermeidung von Fehlerquellen, welche aus dem wechselnden Elasticitätsgrade des Schlauches erwachsen könnten. Bei 8 gesunden Kindern von 11—13 Jahren fand er eine mittlere Arterienspannung an der Radialis von 113 (min. 100, max. 115) mm Hg.; bei 30 gesunden Studenten ein Mittel von 113,3 mm. Unter gleichzeitiger Berücksichtigung der sphygmographischen Curven studirte er den Einfluss electrischer Bäder auf den Blutdruck und kam zu folgenden Schlüssen: 1) Bipolare faradische Bäder erzeugen bei mittelstarken Strömen und 10—15′ Dauer eine nicht unbeträchtliche Blutdrucksteigerung, welche mit einer bedeutenden Pulsverlangsamung einhergeht. 2) Diese Blutdrucksteigerung überdauert das Bad um ½—2 Stunden. 3) Der Einfluss des galvanischen Kathodenbades auf den Blutdruck ist im Allgemeinen dem des faradischen analog. 4) Das galvanische Anodenbad erzeugt eine geringere Blutdrucksteigerung als die vorigen. 5) Indifferente Bäder (33,5—34,5° C.) sind fast ohne Einfluss auf den Blutdruck. Unbedeutende Schwankungen nach oben oder unten, welche während des Bades auftreten, verschwinden in kurzer Zeit nach demselben. 6) Die (ohne Bäder) ausgeführte allgemeine Faradisation oder Galvanisation ist in ihrer Wirkung auf den Blutdruck den electrischen Bädern ähnlich.

Was die vom genannten Autor am Apparate angebrachte Modification betrifft, so halte ich dieselbe nach meinen Erfahrungen für überflüssig, da die dem Apparate beigegebenen Schläuche eine im Verhältniss zu ihrem geringen Lumen recht dicke und äusserst wenig nachgiebige Wandung besitzen. Bei den in Frage kommenden Drücken kann daher die etwa vorkommende Dehnung des Schlauches, als ganz minimale Grösse, die Angaben des Apparates kaum beeinflussen und daher unberücksichtigt bleiben. Ich konnte mich davon überzeugen, indem ich statt des ursprünglichen Verbindungsschlauches viel längere und dünnwandigere einschaltete und andererseits wieder an deren Stelle Glasröhren setzte; alle diese Modificationen hatten ceteris paribus keinen merklichen Einfluss auf den mit einer Quecksilbersäule verglichenen Stand des Manometerzeigers. Bei den neuen Apparaten, deren bloss von 10 zu 10 mm eingetheiltes Zifferblatt die dazwischen liegenden Werthe nur approximativ ablesen lässt, können dergleichen Feinheiten gar nicht mehr in Betracht kommen.

J. Wolfner[2]) fand, dass zu Beginn quantitativer Veränderungen in der Wasseraufnahme auch Veränderungen in der Arterienspannung eintreten, dass diese Schwankungen des Drucks für ein bestimmtes Individuum zu Beginn einer Veränderung in der Wasserzufuhr die gleiche Richtung haben, d. h. entweder sinken oder steigen, sowohl bei Wasserentziehung als bei vermehrter Zufuhr, und dass die Arterienspannung die Tendenz zeigt, unter verschiedenen Verhältnissen der Wasserzufuhr eine gleiche Grösse einzuhalten, um welche sie nur vorübergehend schwankt.

Ortenau[3]) zieht die Application des Apparates an der Temporalis der an der Radialis vor. Er drückt die Pelotte auf den Hauptstamm der Arterie ungefähr 0,5 cm oberhalb des Arcus zygomaticus auf, in der Regel mit dem Rande der die Kautschukmembran umhüllenden Metallkapsel die Ohrmuschel noch berührend. Er fand im Allgemeinen den Druck in den beiderseitigen Arterien gleich. Sparteïn bewirkte bei Degeneration des Myocards eine kaum wahrnehmbare, Digitalis dagegen eine bedeutende Blutdrucksteigerung. Zum Schluss betont Verfasser die Vortheile des Basch'schen Apparates, „welcher gestattet, den Blutdruck in den Arterien auf verhältnissmässig einfache und leicht auszuführende Weise zu messen, insbesondere aber Blutdruckschwankungen mit genügender Sicherheit zu bestimmen". Er glaubt, dass der Apparat sowohl in praktisch-therapeutischer als theoretisch-pathognostischer Beziehung von Bedeutung ist.

---

[1]) Ueber den Einfluss electrischer Bäder auf die Hautsensibilität und den arteriellen Blutdruck beim Menschen. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1887. Russisch.

[2]) Sphygmomanometrische Beobachtungen über den Einfluss vermehrter und verminderter Wasserzufuhr. Zeitschr. f. Heilkunde Bd. 8, 1887, p. 275; referirt in Schmidt's Jahrb. 1887, Bd. **216**, p. 220.

[3]) Ueber den Sphygmomanometer von Basch. Inaug.-Diss. München 1887.

Kaufmann und W. de Bary[1]) machten Untersuchungen an 19 Fällen von Pneumonia crouposa und 5 von diffuser Nephritis, wobei sie den Blutdruck überhaupt, die Wirkung Priessnitz'scher Einwickelungen auf denselben, sowie den Einfluss des sogenannten Halbbades (bei einem Pneumonischen) und des Schwitzkastenbades (bei einem Nephritiker) ins Auge fassten. Gemessen wurde an beiden Temporales mit der Modification B des Apparates, und zwar wurde der Moment des Wiedererscheinens des Pulses von den einem, der entsprechende Stand des Zeigers von dem anderen Beobachter notirt. Die Ergebnisse waren, im Gegensatz zu denen früherer Beobachter, folgende: 1) Während des fieberhaften Stadiums der Pneumonie bewegt sich der Blutdruck mit seltenen Ausnahmen mehr oder weniger tief unter der mittleren Höhe. 2) Mit Eintritt der Krisis geht der Blutdruck meist noch weiter herab. Im Ganzen sind die Differenzen zwischen mittlerem Werth und Tiefstand des Blutdrucks in der Krisis um so grösser, je später sich die Krisis einstellt. 3) Während der Reconvalescenz stieg der Blutdruck wieder zur mittleren Höhe. 4) Durch die Priessnitz'sche Einwicklung wurde eine mehr oder weniger bedeutende Herabsetzung des Blutdrucks herbeigeführt: ebenso wirkte das Halbbad und das Dampfkastenbad.

Blagowestschenski[2]) studirte den Einfluss kalter Uebergiessungen (18° und 13° R.) auf den gesunden Organismus. Als Versuchspersonen dienten ihm Sträflinge, an denen er 85 Versuche angestellt hat. Bezüglich des Blutdruckes, welchen er an der Radialis mit dem Apparate B bestimmte, fand er, dass kalte Uebergiessungen denselben erhöhen (l. c. pag. 33). Er widerspricht den Angaben von Ortenau bezüglich der Application des Apparates an der Temporalis, besonders hält er die Stelle, welche 0,5 cm über dem Arcus zygomaticus liegt, für unzweckmässig wegen der tiefen Lage der Arterie und wegen des störenden Einflusses der Haare; auch verursache die dabei nothwendige Berührung der Ohrmuschel eine für die Versuchsperson unangenehme Empfindung (l. c. pag. 29).

Den Schmidt'schen Jahrbüchern zufolge soll Bucquoy[3]) mit dem Sphygmomanometer Versuche an Patienten, welche Strophantuspräparate erhielten, angestellt haben, wobei der Blutdruck etwas gestiegen zu sein scheint.

Drayspul[4]) studirte an der Temporalis von Kindern den Einfluss von warmen Bädern (28°—30° R.) auf den Blutdruck, indem er denselben 5 Minuten vor und 5—30 Minuten nach dem Bade bestimmte. Im Ganzen wurden an 22 Kindern 772 Messungen an der rechten und ebenso viele an der linken Temporalis gemacht. Es zeigte sich nun, dass die Bäder von 30° R. stets ein Sinken des Blutdrucks, im Mittel um 11,5 mm Hg, bewirkten, dagegen übten Bäder von 28° am Morgen fast stets eine geringe Blutdruckerhöhung aus, während sie in den Abendstunden gleichfalls ein Sinken des Blutdruckes verursachten (pag. 66).

Britnew[5]) fand mittelst des Sphygmomanometers, dass der Blutdruck (an der Radialis) beim Nachtwachendienst sinkt.

Reichmann[6]) glaubt auf Grund seiner Untersuchungen die Argumente derjenigen Autoren, welche dem Fieber eine blutdruckerhöhende Wirkung zuschreiben, widerlegt zu haben und anderseits die Behauptung, dass das Fieber den Blutdruck herabsetzt, bestätigen zu können.

---

[1]) Ueber die Einwirkung Priessnitz'scher Einwickelungen auf den Blutdruck bei croupöser Pneumonie und diffuser Nephritis. Berl. klin. Wochenschr. 1888, Nr. 58, p. 558.

[2]) Ueber den Einfluss kalter Uebergiessungen etc. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1888. Russisch.

[3]) Sur les propriétés cardiaques du Strophanthus. Nouveaux Remèdes 1890, Nr. 10.

[4]) Einfluss der Bäder auf die Haut- und Lungenperspiration und den arteriellen Blutdruck bei Kindern. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1889. Russisch.

[5]) Zur Frage über den Einfluss des Wachedienstes auf Körperwärme, Lungencapacität, arteriellen Blutdruck, Muskelkraft und Körpergewicht. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1889. Russisch.

[6]) Ueber das Verhalten des arteriellen Blutdrucks im Fieber. Deutsche med. Wochenschr. 1889, Nr. 38, p. 784.

Sophie Fränkel[1]) spricht sich, ebenso wie die Vorgänger, dahin aus, dass die vom Apparat gelieferten Zahlen einen bloss relativen Werth besitzen, insofern sie uns nur Aufschluss über Blutdruckschwankungen bei ein und demselben Individuum, keineswegs aber die absolute Höhe des arteriellen Druckes ergeben. Die tiefere oder oberflächlichere Lage der Radialis, die Härte der Unterlage, die Dicke und Spannung der die Arterie bedeckenden Schicht, ferner die Dicke der Arterienwand selbst, sind die hauptsächlichsten individuellen Momente, welche die Angaben des Apparates bei verschiedenen Individuen beeinflussen. Bei ein und demselben Individuum kommt es auf die genaueste Application des Apparates an, wenn man nicht auch da noch bei jeder Messung andere Zahlen herausbekommen will. Zu diesem Zwecke markirte Verfasserin die Stelle, an welcher die Pelotte angelegt werden sollte, und ebenso das Centrum der Pelotte mit blauer Farbe. Gleichfalls wurden die Stellen, an welcher die Palpation des aufhörenden resp. wieder beginnenden Pulsirens, sowie die der, zur Vermeidung rücklaufender Pulswellen, nach Potain ausgeübten peripheren Compression angezeichnet. Verfasserin benutzte sowohl den mit Quecksilbermanometer verbundenen, als den transportablen Federsphygmomanometer von Basch; sie giebt ersterem den Vorzug, auch hält sie die mit unelastischer Seidenhülle überzogene Pelotte zweckmässiger als die neue, aus Kautschuk hergestellte. Als ein wichtiges allgemeines Ergebniss dieser Untersuchungen ist Folgendes zunächst zu verzeichnen. Fräulein Fränkel beobachtete zu wiederholten Malen solche Herzfehlerkranke, denen es bei sehr niedrigem Druck sehr gut, bei hohem sehr schlecht ging, woraus sie schliesst, dass die Cohnheim'sche Lehre, wonach es sich in allen Fällen von Compensationsstörungen um niedrigen arteriellen und hohen venösen Druck handelt — in dieser allgemeinen Weise ausgesprochen — nicht richtig sei. Ferner konnte sie sich überzeugen, dass selbst bei denjenigen Mitteln, welche sowohl druckerhöhend als diuretisch wirken, Diurese und Druckerhöhung einander keineswegs immer ganz parallel gehen, sondern vielfach gegen einander verschoben sind. Die speciellen Versuche ergaben folgende Ergebnisse: 1) Coffein, in Dosen von 0,5—0,8 g pro die innerlich gereicht, steigert bei Circulationsstörungen den arteriellen Druck und bringt einen der Digitalis ähnlichen Effect zuwege. Die drucksteigernde Wirkung ist eine mässige. Gewöhnlich erreichte der Druck in 2—3 Tagen sein Maximum, auf welchem er sich 1—2 Tage hielt, um darauf, trotz fortgesetzter Coffeindarreichung abermals, doch nicht auf das ursprüngliche niedere Niveau zu sinken. Weiter fortgesetzte Darreichung des Coffeins erwies sich für den Blutdruck als belanglos; die diuretische Wirkung erscheint Verfasserin nur zum Theil von der Drucksteigerung abhängig zu sein, indem erstere meist der letzteren vorangeht und sie auch überdauert. Bei subcutanen Injectionen von 0,2—0,4 Coffeinum natrobenzoicum erfolgt ein rasches Ansteigen des Blutdrucks, das schon nach 5 Minuten sein Maximum erreicht. Die Diurese wurde dabei nicht berücksichtigt. 2) Bei subcutanen Injectionen von Morphium hydrochloricum, 0,01—0,03 pro dosi, blieb der Blutdruck theils unbeeinflusst, theils ergab sich eine mässige Steigerung desselben innerhalb 1—1½ Stunden; daher kann sich Fränkel mit der Warnung von Nothnagel und Rossbach, das Morphium bei bedeutender Stauung im Venensystem und Cyanose nicht zu verabreichen, nicht einverstanden erklären. Acht Versuche mit subcutanen Atropininjectionen von 0,3—1,0 mg wiesen eine Blutdrucksteigerung von 20—25 mm Hg auf, die binnen 20 Minuten bis 1 Stunde allmählig wieder verschwand. Was das Ergotin betrifft, so wurde dasselbe, um die Drucksteigerung durch die Schmerzhaftigkeit der Injection unbeeinflusst zu lassen, an Patienten mit anästhetischen Körperstellen geprüft, und es zeigte sich, dass der Blutdruck bei Anwendung von Ergotin Nienhaus, eines bekanntlich cornutinhaltigen Präparates, im Verlauf von 1—2 Stunden um 20—30 Hg stieg. Die Langsamkeit der Wirkung steht wohl mit der schweren Resorbirbarkeit des Präparates im Zusammenhange. Die mit den ihrigen nicht übereinstimmenden Angaben Christeller's glaubt Verfasserin auf den Umstand zurückführen zu müssen, dass genannter Autor die Schmerzhaftigkeit der Injection unberücksichtigt liess. 3) Bei Digitalisdarreichung konnte an Kranken

[1]) Klinische Untersuchungen über die Wirkung von Coffeïn, Morphium, Atropin, Secale cornutum und Digitalis auf den arteriellen Blutdruck, angestellt mittelst des v. Basch'schen Sphygmomanometers. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. **46**, 1890, p. 542. Ferner Inaug.-Diss. Bern 1890.

mit gestörter Herzcompensation sphygmomanometrisch ein dem Coffein ähnliches Verhalten des Blutdrucks und der Diurese constatirt werden. In einem Falle war, trotz Steigerung des Blutdrucks, kein therapeutischer Effect der Digitalis zu constatiren. Urinmenge, Cyanose und Dyspnöe sowie das Befinden zeigten sich in hohem Masse unabhängig vom Blutdruck. In einem anderen Falle stieg die Diurese mit dem Drucke, um aber bei weiterer Drucksteigerung zurückzugehen und selbst subnormal zu werden. Eine dritte Beobachtung zeigte endlich, bei bereits hohem Initialdruck keine Beeinflussung desselben durch die Digitalis, wohl aber ausserordentlich günstige Wirkung auf die Diurese, Schwinden der Oedeme, der Athembeschwerden und der Arrhythmie. Verfasserin schliesst mit der Empfehlung weiterer eingehender Untersuchungen der Digitaliswirkung auf sphygmomanometrischem und cardiographischem Wege.

Maximowitsch und Rieder[1]) machten an der v. Ziemssen'schen Klinik eine ganze Reihe von Beobachtungen an Gesunden und Kranken über die Beeinflussung des Blutdrucks durch Muskelarbeit, verschiedene Getränke und manche Arzneistoffe mit Hülfe des Sphygmomanometers und fanden Folgendes: 1) eine 3—5 Minuten dauernde Muskelarbeit bewirkt bei Gesunden ein rasches Steigen des Blutdrucks; in gewissen pathologischen Zuständen (Krankheiten des Herzens, der Gefässe, des Blutes) erzeugt Muskelarbeit keine Erhöhung des Blutdrucks; letzterer bleibt entweder unverändert, oder kann sogar bei eintretender Dyspnöe sinken. 2) Einführung von Flüssigkeit erhöht den Druck und die Pulsfrequenz, je nach der Beschaffenheit des Getränkes. Besonders steigert Bier den Blutdruck, wahrscheinlich, wie Verfasser vermuthen, in Folge des Kohlensäure- und Alkoholgehaltes. Darauf folgen in absteigender Stufenleiter Wein, Glühwein, Kaffee, Thee, Cacao und Wasser. 3) Die höchste Drucksteigerung bewirkt Muskelarbeit mit gleichzeitiger Einführung von Flüssigkeit. 4) Was Medicamente betrifft, so erzeugt Amylnitrit starkes Ansteigen (?) des Blutdrucks; subcutane Kampherinjectionen sind für den Blutdruck belanglos.

Bazewic[2]) benutzte den Basch'schen Apparat mit der von Babajew-Babajan (siehe S. 12) angegebenen Modification bei seinen recht genauen Beobachtungen an dem reichhaltigen Materiale des Petersburger geburtshülflichen Instituts. Aus der Fülle der von dem genannten Autor gemachten hochinteressanten Beobachtungen, bezüglich deren wir auf das Original verweisen müssen, sei hier bloss angeführt: Der Blutdruck steigt mit dem Herannahen des Tages der Geburt, fällt aber 1 oder 1½ Tage vor derselben, um auf diesem tieferen Niveau bis zum Beginn der Vorwehen zu verbleiben. Letztere erhöhen den Blutdruck, gleichviel, ob sie zum Bewusstsein gelangen oder nicht. Ist die Geburt im Gange, so stellt sich der Blutdruck wieder auf ein um 5—10 mm Hg tieferes Niveau ein, schwankt aber während derselben innerhalb weiter Grenzen (125—190 mm Hg). Die einzelne Wehe beeinflusst den Blutdruck nur in geringem Grade. Nach der Geburt erreicht der Blutdruck sein Maximum am vierten Tage. Die von Bazewic gefundenen Mittelwerthe (für die Geburt 150 mm Hg) sind höher als die S. 10 genannten von Lebedew und Poroschnjakow. Es mag dies vielleicht an der Verschiedenheit der angewandten Apparate liegen: Bazewic hatte die Modification von 1883, Lebedew die von 1880 in Händen.

Gorbatschew[3]) fand an gesunden 21—22jährigen Soldaten, dass das Besteigen eines Berges, welches 40—58 Minuten in Anspruch nahm, den Blutdruck (an der Radialis mit dem Basch'schen Apparate gemessen) bedeutend steigerte.

Ueberblickt man die grosse Reihe der mit Hülfe des Basch'schen Apparates gemachten Arbeiten, so kann man daraus, abgesehen von der ziemlich erheblichen Bereicherung des klinischen Wissens an thatsächlichen Ergebnissen, den Schluss ziehen, dass alle Forscher ein-

---

[1]) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. **46**, 1890, Separat-Abdruck.

[2]) Ueber Veränderungen des arteriellen Blutdrucks und der Hauttemperatur bei Schwangeren, Gebärenden und Wöchnerinnen. Inaug.-Diss. St. Petersburg 1890. Russisch.

[3]) Zur Frage über den Einfluss des Bergsteigens auf Blutdruck, Körpertemperatur, Puls, Athmung, Haut- und Lungenperspiration und Nahrungsaufnahme. Vorl. Mittheilung. Wratsch 1890, Nr. 39, p. 885. Russisch.

stimmig dem Apparate die Eigenschaft zuerkennen, bei zweckmässiger Application durch immer ein und dieselbe Person ein wahrheitsgetreues Bild von den bei ein und demselben Individuum vorkommenden Blutdrucksschwankungen zu geben. Auf dem absoluten Werth der mittelst des Sphygmomanometers gewonnenen Zahlen kann aber kein Gewicht gelegt werden, denn die an normalen Individuen von verschiedenen Autoren gefundenen Mittelzahlen schwanken zwischen viel zu weiten Grenzen, als dass man diesen Umstand auf technische Fehler bei Application des Instrumentes zurückführen könnte: 135—180 mm nach Basch, 70—150 mm nach Zadek am Erwachsenen; 56 mm nach Zadek bei einem mässig genährten Knaben von 10 Jahren, dagegen 100—115 mm bei Kindern etwa desselben Alters an der Radialis nach Babajew-Babajan. Auffallend ist auch die Controverse über den Einfluss des Fiebers auf den Blutdruck, wobei wir bei verschiedenen Forschern Zahlen begegnen, die kaum mit einander in Einklang gebracht werden können, und annehmen müssen, dass die verschiedenen Fieberarten sich dem Blutdruck gegenüber sehr verschieden verhalten. Von Arzneistoffen wirken offenbar die digitalinähnlichen ausnahmslos drucksteigernd.

Es sind, das ist für mich das Endergebniss dieser kritischen Revue, die individuellen Verschiedenheiten bei Menschen so gross, dass man sich füglich mit der Beurtheilung der Blutdruckschwankungen bei ein und derselben Versuchsperson begnügen und auf die absolute Werthschätzung des Blutdrucks bei ein und demselben Menschen und die vergleichende Betrachtung des Blutdrucks vieler Menschen im gesunden und kranken Zustande einstweilen verzichten muss.

III. Die zur Prüfung des Apparates bisher angestellten Controllversuche.

Es erübrigt uns nach Erledigung der Casuistik noch auf die Controlversuche, welche zur Prüfung des Sphygmomanometers angestellt worden sind, etwas näher einzugehen.

Zunächst finden wir bei Basch[1]) selbst folgende Versuche berichtet.

Eine ausgeschnittene Carotis eines Hundes wurde auf zwei Glasröhrchen aufgebunden und das eine derselben mit einem Druckgefäss, das andere mit einem Wellenzeichner in Verbindung gebracht. Durch Heben und Senken des Druckgefässes wurde die Flüssigkeit in Schwingungen versetzt. Drückte man mittelst eines Schraubencompressoriums

---

[1]) Messung des Blutdrucks am Menschen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2, 1880, p. 70.

die Pelotte des Sphygmomanometers auf die auf ein Brettchen gelagerte Arterie, so zeigte sich, „dass Flüssigkeitsschwingungen die Arterie nicht mehr durchsetzten, also durch den Wellenzeichner nicht mehr markirt wurden, wenn der Druck der Pelotte, nach Aussage des mit ihr verbundenen Manometers, die Höhe des in der Arterie herrschenden, durch das Druckgefäss angezeigten erreichte".

An 6 Thieren machte Basch ferner ähnliche Versuche. Er fixirte die blossgelegte Cruralis oder Carotis (bei Hunden) auf einem Brettchen, drückte die Pelotte so lange auf die Arterie, bis ein peripher angebrachter Wellenzeichner das Verschwinden des Pulsirens markirte; wurde in diesem Moment der Stand eines mit der Arterie der anderen Seite verbundenen Quecksilbermanometers verglichen, so ergab sich eine vollkommene Uebereinstimmung der Angaben desselben mit denen des Sphygmomanometers, wenn nur die Arterie auf einer festen Unterlage ruhte. Lag dieselbe dagegen auf Muskeln, oder war sie von starren Fascien bedeckt, so waren die vom Sphygmomanometer abgelesenen Zahlen bedeutend grösser als der wirkliche Blutdruck. So bedurfte es z. B. bei einem Blutdruck von 90 mm Hg des gleichen Pelottendrucks, wenn die Cruralis durch ein Brettchen unterstützt war; „wenn aber die Arterie nach Entfernung des Brettchens comprimirt wurde, so bedurfte es hierzu eines Druckes von 140 mm Hg; noch höher — bis über 200 mm Hg — musste der Pelottendruck sein, wenn man die vom Poupart'schen Bande überdeckte Arterie zu comprimiren versuchte". Soweit Basch.

Einen Controllversuch am Thiere machte auch Zadek[1]) unter Assistenz des Dr. Lazarus. Bei einem grossen Hunde wurde der Blutdruck in der linken Carotis communis manometrisch mit Hg, in der rechten blossgelegten und über ein Brett gelegten Carotis dextra mit dem Basch'schen Apparate bestimmt; das Verschwinden des Pulses markirte ein unten ausgehöhltes, mit einigen leichten Fadenschlingen an die Arterie peripher befestigtes Korkplättchen. Nachdem sich das Thier beruhigt hatte, fand Zadek:

Zeit	In der Carotis sin. am Hg-Manometer			In der Carotis dextra in mm Hg nach Basch
	maxim.	minim.	bei halbgeöffnetem Hahn	
6 h. 20 m.	90	115	94—110	
25 m.	90	115	100—110	94—104
30 m.	90	115	100—110	

Vermuthlich sind diese an einem zweischenkligen Manometer gewonnenen Zahlen mit zwei zu multipliciren, da sie sonst für einen grossen Hund zu niedrig sind. Wir erhalten demnach[2]) am Hg-

[1]) l. c. p. 511.

[2]) Ich kann natürlich nicht mit Sicherheit angeben, ob die Zahlen nicht doch so genommen werden müssen, wie sie bei Zadek stehen. Falls ich Unrecht habe, bitte ich den Leser die folgenden Werthe durch 2 zu dividiren. Principiell ist diese Sache gleichgültig.

Manometer 180—230, resp. 200—220 und am Basch'schen Apparat 188—208 mm Druck. Leider giebt Zadek nicht an, auf welche Weise die Canüle in die Arterie eingeführt worden war, nämlich ob T-förmig oder endständig, was hier von Einfluss ist. Wir sehen also, dass die maximale Zahl im Basch'schen Apparate um 22 mm Hg weniger angiebt als das Blutdruckmaximum bei offenem Hahn, und um 12 mm weniger als das Blutdruckmaximum bei halbgeöffnetem Hahn. Da doch zu erwarten war, dass in Folge des Widerstandes der Arterienwand die Angaben des Sphygmomanometers eher etwas grösser als die des vergleichenden Hg-Manometers ausfallen müssten, so kann das Ergebniss des Zadek'schen Versuches als ein auffallendes bezeichnet werden. Zadek, der die klinische Anwendung des Apparates im Auge hatte, berücksichtigte aber diese geringe Differenz nicht weiter und hat ja in seinem Sinne ganz Recht, wenn er aus seinem Versuche den Schluss zieht, dass die Uebereinstimmung der Resultate des Basch'schen Apparates mit den manometrisch erhaltenen Werthen für den mittleren Druck nichts zu wünschen übrig lässt. An demselben Thiere, welches er in einen septisch fiebernden Zustand versetzt hatte, verglich der genannte Autor dann nochmals die Angaben des Basch'schen Apparats mit den an derselben Arterie manometrisch gewonnenen Blutdruckzahlen. In dieser (einzigen) Messung war die Uebereinstimmung eine vollkommene: Bei einer Rectaltemperatur von 41,0° C. war der maximale Druck in der rechten Carotis 84, der minimale 70, bei halboffenem Hahn zwischen 74—80; die vorher mit dem Basch'schen Apparate an der uneröffneten Arterie gewonnene Zahl war 72—80. Die ausmultiplicirten Werthe lauten also 140 resp. 148—160 und am Basch'schen Apparat 144—160 mm Druck.

Die Modification B des Apparates wurde von Babajew-Babajan[1]) an einem Thierversuche auf ihre Richtigkeit geprüft. Bei einem grossen Hunde wurde die linke Cruralis in einer Ausdehnung von 3—4 Zoll blossgelegt und unter dieselbe ein der Pelottengrösse entsprechendes, an den Rändern abgerundetes Korkplättchen, unter Vermeidung irgend welcher Quetschung der Arterie, fixirt. Darauf wurde in Pausen von 2—3 Minuten, wenn das Thier vollkommen ruhig lag, der Blutdruck sphygmomanometrisch bestimmt. Wie er das Verschwinden des Pulses beurtheilte, giebt Verfasser nicht an. Nun wurde der Blutdruck an derselben geöffneten Arterie, nachdem eine T-förmige Canüle eingeführt worden war, sphygmographisch bestimmt, wobei nachträglich der Mitteldruck in denjenigen Momenten, wo das Thier wieder ruhig war, mit dem Planimeter von Amsler berechnet wurde. Die genannten Zahlen waren:

am Sphygmomanometer 140, 138, 141; Mittel 139,66 mm Hg,
am Hgmanometer 142, 140, 148; Mittel 143,33[2]) mm Hg.

Auch in diesem Versuche zeigte der Hg-Manometer im Mittel um 3,67 mm mehr als der Basch'sche Apparat, trotzdem dieser den Widerstand der unverletzten Arterienwand zu überwinden hatte. Wie

[1]) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2, 1880, p. 62.
[2]) Im Original steht unrichtig 141,66.

Babajew-Babajan gerade diesen Umstand zur Erklärung der erhaltenen Differenz im gegentheiligen Sinne anführt, ist mir unbegreiflich. Noch auffallender wird das Ergebniss des Versuches, wenn man bedenkt, dass der mittelst T-förmiger Canüle armirte Hg-Manometer wohl den Seitendruck in der Cruralis veranschaulicht, dass aber die die Arterie vollständig comprimirende Pelotte des Sphygmanometers die Arterie selbst in ein endständiges Manometerrohr verwandelt, welches den Seitendruck in dem nächst grösseren Gefäss übermittelt (den ganzen Seitendruck selbstverständlich nur bei rechtwinkligem Abgange und zwar in diesem Falle den maximalen Seitendruck der Iliaca [1]). Es wurde eben, wie ich weiter genauer anführen werde, durch Potain direct bewiesen, was bereits Basch demonstrirt hatte, dass der Sphygmomanometer nicht etwa den Mitteldruck während eines Pulses, sondern das Druckmaximum wiedergiebt. Wenn sich auch die von Babajew-Babajan gewonnenen Zahlen nicht direct mit einander vergleichen lassen, da sie nicht gleichzeitig aufgenommen wurden, so ist trotzdem nicht ausser Acht zu lassen, dass die innerhalb eines verhältnissmässig kurzen Zeitraumes und bei ruhigem Verhalten des Versuchsthieres gewonnene maximale Druckzahl (148 mm) die maximale mit dem Basch'schen Apparate verzeichnete Zahl (141 mm) um 9 mm trotz aller oben angeführten „erschwerenden Umstände" übertrifft. Wir stossen also auch bei diesem Versuche, ebenso wie bei Zadek, auf die auffallende, von genannten Autoren nicht berücksichtigte Thatsache, dass unter Umständen der an einer blossgelegten uneröffneten Arterie eines Hundes mittelst des Sphygmomanometers verzeichnete Blutdruck geringer ist als der gleichzeitig wirklich bestehende.

Potain [2]) untersuchte den Werth des von ihm, wie Seite 5 angegeben, modificirten Sphygmomanometers auf dreierlei Weise, nämlich an einem Schema, am Cadaver eines Menschen und endlich am lebenden Hunde.

1. Die ersten Versuche wurden an einem sehr sinnreich construirten Schema, in welchem ein speciell zu diesem Zwecke hergestellter Kautschukschlauch die Rolle der Radialarterie spielte, angestellt. Der Schlauch ruht auf einem Brettchen; seine beiden Enden waren mit zwei grossen, zum Theil mit Wasser gefüllten Gefässen verbunden, in welchen die Luft und das Wasser mittelst einer Spritze in eine beliebige, an zwei Manometern ablesbare Spannung versetzt werden konnte. Das eine Gefäss sollte die Druckkraft des Herzens, das andere den Widerstand der Capillaren und zugleich den minimalen Druck in der Arterie vorstellen. Pulswellen wurden mit Hülfe einer eigenen Vorrichtung, welche es ermöglichte, das Anschwellen derselben nach Willkür zu ändern, hervorgerufen. Bezüglich der Details dieses Schema muss ich auf das Original verweisen.

Das Verschwinden der Pulswellen markirte ein Marey'scher Sphygmograph. An seinem Schema konnte Potain zunächst demon-

---

[1]) cf. Basch, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **2**, p. 88.

[2]) Détermination expérimentale de la valeur du sphygmomanomètre. Archives de Physiologie normale et pathologique [5. sér.], T. **2**, 1890, p. 300, April. Ref. in Schmidt's Jahrb. Bd. **229**, 1891, p. 205.

striren, dass unter sonst ganz gleichen Bedingungen das Sphygmogramm ganz verschieden ausfallen kann, wenn man die Applicationsweise des Apparates nur um ein Geringes ändert [1]). Andererseits zeichnet der Sphygmograph, was die klinische Medicin gar zu gern vergisst, bei ganz verschiedenen Drücken (60 bis 100 resp. 160—200 mm) genau dieselben Curven, wenn nur die Intervalle zwischen dem Maximum des Druckes während einer Pulswelle dieselben sind (im angeführten Beispiele 40 mm). Die Aenderung des Intervalles aber um 10 mm (150—200) genügte schon, um bei unveränderter Applicationsweise des Sphygmographen Form und Höhe der aufgezeichneten Pulsationen total zu verändern, wiewohl das Maximum dasselbe geblieben war [2]). Mit dem Sphygmographen kann man also den Blutdruck auf keinen Fall messen.

Potain stellte sich bei seinen an dem Schema ausgeführten Experimenten weiter die Frage, welcher von den, während einer Pulswelle ablaufenden, verschiedenen Druckschwankungen die vom Sphygmomanometer gegebenen Zahlen entsprechen mögen. Es erschien ihm von vornherein unwahrscheinlich, dass dieselben den durch den manomètre compensateur von Marey bei Thieren angegebenen Mitteldruck vorstellen; noch weniger wahrscheinlich erschien es ihm, dass es die Minima des Druckes, das, was die Physiologen den constanten Druck nennen, sein könnten. Nachdem er sich nun überzeugt hatte, dass der an seinem Arterienschema angebrachte Marey'sche Sphygmograph genau die jeweiligen Druckmaxima und -minima markirte, constatirte er, dass dieser Apparat in demjenigen Momente das Verzeichnen von Pulswellen sistirte, wann der Druck in der aufgedrückten Pelotte des Sphygmomanometers genau dem Druckmaximum in der Arterie entsprach. Die Vergrösserung der Druckdifferenzen während des Ablaufs einer Pulswelle durch Herabdrücken des Minimums übte, bei gleichbleibendem Maximum, auf dieses Verhalten keinen Einfluss aus. Ebensowenig waren darauf die kurzen Stösse (coups de bélier) im Beginn der Pulswelle, welche den Hebel des Sphygmographen für sehr kurze Zeit etwas über das Druckmaximum emporschnellen machten, von irgendwie bemerkenswerthem Einflusse [3]).

Um die Rolle des subjectiven Tastgefühls des Beobachters beim Bestimmen des Pulsverschwindens durch den Finger zu schätzen, verglich Potain die von ihm (an dem Schema) gewonnenen Daten mit denen eines andern Beobachters (François Franck). Die Uebereinstimmung war eine vollkommene.

Die Form der Pulswellen (z. B. ein pulsus tardus) übten auf das Ergebniss der Messungen keinen wesentlichen Einfluss aus.

2. Ein Versuch am menschlichen Cadaver [4]) sollte die Rolle der die Arterie umgebenden Gewebe veranschaulichen. An der Leiche eines Individuums von mittlerem Alter, dessen Arterien normal zu

---

[1]) l. c. p. 307.
[2]) l. c. p. 312.
[3]) l. c. p. 314.
[4]) Faits nouvaux relatifs à la détermination expérimentale de la valeur du sphygmomanomètre. l. c. p. 681.

sein schienen, wurde die Radialis im unteren Drittel des Vorderarms blossgelegt und mittelst einer entsprechenden Canüle mit dem treibenden Gefäss des Schema verbunden; das untere Ende der Ulnaris mit dem „Flacon des minima"; als Flüssigkeit diente Ochsenblutserum zur Vermeidung allzurascher Transsudation. Trotzdem machte sich letztere bald in störender Weise geltend und gestattete bloss ein kurzes Experimentiren. Die Pulse wurden, wie oben beschrieben, erzeugt; der Sphygmomanometer wurde wie am Lebenden applicirt. Die Zahlenwerthe des Sphygmomanometers übertrafen den wirklichen Druck um 10—20 mm. Der Grund liegt nach Potain weniger in den die Arterien bedeckenden Schichten, weil die Differenzen durch das Anlegen des Apparates an die blossgelegte Arterie sich nur wenig minderten, als in dem Umstande, dass zwischen Knochen und Arterie sich als ein weiches Kissen der Pronator quadratus einlagert. Unterschieben eines metallenen Brettchens führte sofort die Angaben des Druckmanometers und des Sphygmomanometers zur Uebereinstimmung. „Dies beweist, wie wichtig die Vorschrift ist, den Vorderarm immer in eine halbe Pronation, welche den Muskel genügend entspannt, zu bringen [1])."

3. Am Thiere machte Potain folgenden Versuch. Bei einem mittelgrossen, curarisirten Hunde wurde die linke Art. femoralis mit einem Kymographion in Verbindung gebracht [2]). An der rechten wurde unterhalb der Leistenbeuge der Sphygmomanometer, ähnlich wie an der Radialis des Menschen, applicirt. Der Apparat zeigte im Mittel um 10 mm zu viel; trotzdem aber „folgten dessen Angaben nicht weniger genau denen des Manometers".

Die Ergebnisse seiner Arbeiten fasst Potain (l. c. p. 689) folgendermassen zusammen:

1. Die Zahlen, welche durch die Application an der Radialis des Menschen mittelst des Sphygmomanometers gewonnen werden, stehen im Verhältniss ausschliesslich zu dem Druckmaximum in dieser Arterie.

2. Die Druckminima und die intermediären Drücke üben auf die Angaben des Apparates einen nur unbedeutenden Einfluss aus.

3. Die Zahlen des Sphygmomanometers sind immer grösser als die wirklichen Druckmaxima, und zwar im Mittel höchst wahrscheinlich nicht mehr als um 10 mm Hg.

4. Diese Differenz ändert sich je nach der Dicke der die Arterien umgebenden Weichtheile und dem Grade ihrer Resistenz.

5. Der Einfluss der Rigidität der Arterienwandung auf die Angaben des Sphygmomanometers ist nur ein sehr mittelmässiger.

6. Die an verschiedenen Individuen gewonnenen Zahlen können bei ungefähr gleichen Ernährungsgraden ziemlich genau die respectiven Druckverhältnisse anzeigen.

7. Die an ein und demselben Individuum gewonnenen Zahlen befinden sich in einem ziemlich genauen Verhältnisse zu den Schwankungen seines arteriellen Blutdrucks, vorausgesetzt, dass keine besonderen Veränderungen im Zustande der Weichtheile stattgefunden haben

---

[1]) l. c. p. 685.
[2]) wie, ist nicht angegeben.

und die Untersuchungen immer bei gleicher Applicationsweise des Apparates und gleicher Sorgfalt ausgeführt werden.

Wir sehen aus diesem Ueberblick, dass die zur Controlle des Sphygmomanometers ausgeführten Versuche bloss in einem Punkte übereinstimmen, nämlich, dass die durch den genannten Apparat an todten Arterien oder an Schläuchen gewonnenen Druckwerthe den Thatsachen vollkommen entsprechen. Dagegen ergiebt sich beim Thierexperiment ein wesentlicher Widerspruch: Während Basch an der blossgelegten und auf harter Unterlage ruhenden Arterie des lebenden Thieres vollkommenes Uebereinstimmen der Angaben des Apparates mit dem Hg-Manometer behauptet (die genauen Protocolle seiner Versuche waren mir leider nicht zugänglich), sehen wir, dass die Versuche von Zadek und Babajew-Babajan ein anderes Resultat ergaben, nämlich ein Minus in den Zahlen des Sphygmomanometers; während Basch behauptet, an der nicht blossgelegten Cruralis von Hunden liessen sich keine brauchbaren Resultate erzielen, da die Differenzen mindestens 50 mm Hg betrugen, fand Potain bei ähnlichen Versuchen einen Unterschied von nur 10 mm.

Diese Widersprüche bestrebte ich mich durch meine Experimente zu klären.

IV. Eigene Versuche der Prüfung des Apparates mit Hülfe physikalischer Methoden.

Ich habe bei meinen Controllversuchen alle drei Modificationen des Sphygmomanometers benutzt. Die erste, welche ich mit A bezeichnet habe, construirte ich selbst genau nach den Angaben von Basch und Zadek.

Die Pelotte wurde in der Weise hergestellt, dass über die grössere Oeffnung eines kleinen Glastrichters von 3 cm Durchmesser zuerst eine ganze dünne Gummimembran (die Kuppe eines Gummicondoms) aufgebunden wurde; darüber kam eine Hülle aus einem dünnen unelastischen wasserdichten Seidentaffet (protectiv silk), welche so aufgebunden wurde, dass die darunter befindliche Gummimembran in Falten lag; auf diese Weise wurde jedwede Spannung derselben vermieden. Das freie Ende des Trichters communicirte durch einen $^1/_2$ m langen, ziemlich dickwandigen Kautschukschlauch, von etwa 2 mm Durchmesser, mit einem zweischenkligen Quecksilbermanometer, dessen Scala in senkrechter Richtung verstellbar war. Das ganze System war mit Wasser, unter Vermeidung von Luftblasen, gefüllt; ein eingeschaltetes T-Rohr, dessen freies Ende mittelst eines Quetschhahns abschliessbar war, gestattete eine leichte Nachfüllung des Apparates, sowie das jedesmalige Einstellen unter atmosphärischen Druck; in letzterem Falle wurde der Nullpunkt bei derjenigen Stellung des Apparates fixirt, bei welcher die Basis der Pelotte und der Quecksilberspiegel im aufsteigenden Manometerschenkel sich in einer horizontalen Ebene befanden.

Der zweite Apparat war ein von der Firma Lufft in Stuttgart fabricirter transportabler Metallsphygmomanometer mit Wasserfüllung; Modification B.

Der dritte Apparat endlich entsprach der allerneuesten Vorschrift mit Luftfüllung, Modification C., und stammte aus derselben Fabrik.

Zu Beginn meiner Versuche überzeugte ich mich zuvörderst von der Richtigkeit der beiden Metallmanometer, indem ich deren Innenraum durch ein T-Rohr einerseits mit einer mit Wasser, resp. Luft gefüllten Spritze verband; durch Vorwärtsschieben des Spritzenstempels konnte ich den Druck im Inneren der Metalldose willkürlich verändern und den jeweiligen Stand des Zeigers mit dem Niveau des Quecksilberspiegels vergleichen. Die Uebereinstimmung beider Zahlen war eine sehr befriedigende. Ich will hier gleich bemerken, dass ich diese Controllversuche im Verlaufe der Arbeit mehrere Male ausgeführt habe, in der Voraussetzung, die Elasticität der Metallfeder könnte sich bei längerem Gebrauche ändern; doch konnte ich nach vierwöchentlichem Gebrauche des Apparates keine wesentlichen Aenderungen im Verhalten der Manometerfeder constatiren. Trotzdem erscheint es mir wünschenswerth, den Manometer bei längerem und häufigem — namentlich ungeschicktem — Gebrauche des Apparates von Zeit zu Zeit mit einem Quecksilbermanometer von Neuem zu calibriren.

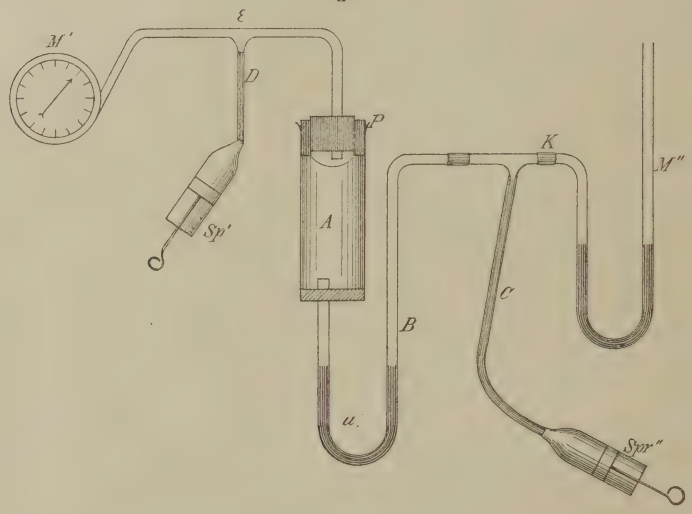
Ein Beispiel meiner zum Zwecke der Calibrirung gewonnenen Zahlen möge hier angeführt werden. Ich will bloss vorausschicken, dass, da die Scala des Metallmanometers nur von 10—10 mm eingetheilt ist, der Druck in der Spritze derart geändert wurde, bis der Zeiger des Manometers genau auf einem Theilstriche stehen blieb; darauf wurde erst der Stand des Quecksilbers abgelesen. Letztere Zahlen sind selbstverständlich mit 2 zu multipliciren.

| | | |

oder Luftdruck sich mittelst derselben auch nach aussen in gleicher Weise übertragen liesse. Es hat nämlich Waldenburg[1]) gegen das Princip der Basch'schen Pelotten den Einwand erhoben, dass die mit Flüssigkeit gefüllte Pelotte schon selbst eine Wandspannung besitze, welche der Blutdruck zu überwinden habe, so dass der Flüssigkeitsdruck im Manometer zu klein ausfalle und um die Grösse dieser Pelottenspannung vergrössert werden müsse. Nun kann allerdings von einer Spannung der elastischen Kautschukmembran bei der Pelotte A nicht die Rede sein, wohl aber bei den Pelotten B und C; doch ist diese Wandspannung, wie sich aus meinen weiter unten angeführten Versuchen ersehen lässt, so gut wie ganz belanglos.

Da der Einfluss der Wandspannung nur bei der mit Luft gefüllten Pelotte, an welcher weder eine Seidenhülle, noch eine die Vorbauchung der Pelottenmembran verhindernde Metallhülse (wie bei B) angebracht war, in Betracht kommen konnte, so unterzog ich bloss diese letztere folgendem Controllversuche, zu dessen Verständniss ich auf Fig. 1 meiner Abbildung verweise: In die Pulsklappe *P* der Pelotte

Fig. 1.



wurde ein durchbohrter Kautschukpfropfen luftdicht eingeführt; der Innenraum der Pelotte mittelst Glasrohrs *E* und einem entsprechenden Kautschukrohre *D* mit einer Luft enthaltenden Spritze *Sp'*, andererseits mit einem mit Luft gefüllten Metallmanometer *M'* verbunden. Für luftdichtes Schliessen war selbstverständlich gesorgt. Die Pelotte steckte luftdicht in einem entsprechend weiten Glasrohre *A*, dessen unteres, mit einem durchbohrten Kautschukpfropfen verschlossenes Ende mittelst der u-förmig gebogenen Glasröhre *B* und den Ansätzen *C* und *K* mit der Spritze *Spr''* und dem Quecksilbermanometer *M''* communicirte. Das ganze System *A*, *B*, *C*, *K*, *Spr''*, *M''* ist unter Vermeidung von

[1]) Verhandlungen der physiol. Gesellschaft zu Berlin 1880, Nr. 7, 8, 10, citirt nach Zadek.

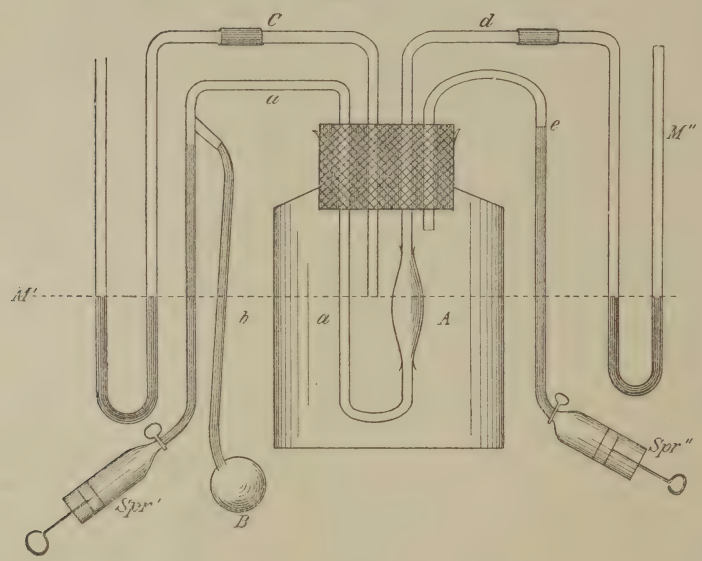
Luftblasen mit Wasser gefüllt; in der u-Biegung befindet sich Quecksilber bis zu einer bestimmten Höhe. Wenn beide Quecksilberspiegel im u-förmigen Rohre sich in einem horizontalen Niveau befinden, was leicht zu erreichen ist, so lastet, wie aus der Zeichnung ersichtlich, auf der Pelottenmembran ein hydrostatischer Druck = Null; diese Stellung entspricht dem Nullpunkte an beiden Manometern. (Durch zeitweiliges Lüften der Verbindung bei *D* kann übrigens im Innenraum der Pelotte stets von Neuem atmosphärischer Druck hergestellt werden.) Das Lumen des Hg-Manometers *M''* empfiehlt es sich verhältnissmässig sehr eng (mit kaum 1 mm Durchmesser) zu nehmen. Wird nun der Spritzenstempel in *Sp'* vorgeschoben, so steigt der Luftdruck innerhalb der Pelotte, die Membran baucht sich etwas vor und treibt das Hg im u-förmigen Rohr und in *M''* in die Höhe. Drückt man jetzt, um das durch die Vorbauchung der Pelotte verdrängte Wasser zu ersetzen, den Stempel der Spritze *Spr''* so lange vorwärts, bis die beiden Quecksilberspiegel im u-förmigen Rohre wieder auf einem Niveau stehen — so müsste, wenn der Einwand von Waldenburg richtig wäre, jetzt der Quecksilbermanometer *M''* mehr zeigen, als der Metallmanometer *M'*, weil ja ein Theil des Druckes in der Spritze *Spr''* die Spannung der Pelottenmembran zu überwinden hatte. Es zeigt sich aber ein nahezu vollständiges Uebereinstimmen beider Manometer. Bloss bei sehr hohen Drücken, etwa bei 200—230 mm, bleibt der Metallmanometer allerdings hinter dem Hg-Manometer um 1—2 mm zurück.

Nachdem ich mich durch diese Controllversuche von der vollkommenen Zweckmässigkeit und der absolut einwandfreien Construction des Basch'schen Sphygmomanometers zur Genüge überzeugt hatte, ging ich daran, das Verhalten von aus dem Thierkörper entnommenen Arterien gegenüber einem von innen und aussen auf deren Wandung ausgeübten hydrostatischen Drucke zu untersuchen. Ich benutzte zu meinen Versuchen frische Carotiden von Kälbern, Schafen und Hunden. Auch hier überzeugte ich mich bald, dass das Princip des Basch'schen Apparates sich an der ausgeschnittenen Arterie vollkommen bewährt. Wird nämlich eine mit Spritze *Spr'* verbundene, zwischen zwei Glasröhren *a* und *d* aufgebundene Carotis, welche mit dem Manometer *M''* communicirt, und in welcher man Flüssigkeit unter einen beliebigen Druck bringen kann, in ein verstöpseltes Gefäss *A* eingeführt, dessen Inhalt durch Spritze *Spr''* gleichfalls in beliebige, am Manometer *M'* ablesbare Spannung versetzbar ist, so wird die Arterie in dem Augenblicke collabiren, wo der von aussen auf sie einwirkende Druck den im Inneren der Arterie herrschenden auch nur spurweise übersteigt. Die Versuchsanordnung ist ohne Weiteres aus Fig. 2 ersichtlich, in welcher *B* einen leicht comprimirbaren Gummiballon vorstellt, der zur Hervorrufung kleiner Druckwellen dient.

Ich habe ferner noch einige Versuche in ähnlicher Weise, wie es Basch und Potain gethan haben, ausgeführt. Eine Carotis vom Hunde wurde zwischen zwei Glasröhren aufgebunden und so aufgespannt, dass die Länge des ausgeschnittenen Stücks der ursprünglichen Länge des Stücks in der unverletzten Arterie des lebenden Thieres entsprach. Meines Wissens wurde der Umstand, dass ein Stück Arterie, aus dem lebenden Thiere entnommen,

sich sofort nach dem Herausschneiden bedeutend zusammenzieht und daher einen Theil seiner ursprünglichen Wandspannung verliert, von den genannten Autoren nicht berücksichtigt. Achtet man nicht auf diesen Umstand, so sieht man, dass das Stück der Arterie sich unter

Fig. 2.



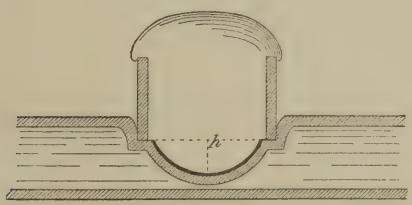
dem Einfluss von Flüssigkeitsdruck stark wurstförmig ausbaucht und viel dicker aussieht, als dies an der Arterie intra corpus bei noch viel höheren Drücken der Fall gewesen ist. Ich glaube auch gefunden zu haben, dass selbst, wenn man dem aus dem Körper des lebenden Thieres entnommenen Arterienstück durch entsprechendes Aufspannen seine ursprüngliche Länge ertheilt, trotzdem die Arterie einem von innen ausgeübten Drucke viel mehr nachgiebt, als intra corpus; besonders schien mir dies bei solchen Arterien, welche bereits ein oder zwei Tage vorher aus dem Thierkörper entnommen und in 0,6 %iger Kochsalzlösung aufbewahrt worden waren, zuzutreffen, und ich habe den Eindruck gewonnen, dass der lebenden Arterienwand elastische Kräfte innewohnen, welche kurze Zeit nach dem Absterben zu Grunde gehen, während Prof. Thoma und seine Schüler dies allerdings bestreiten. Auf diesen Widerspruch sei hier bloss andeutungsweise hingewiesen; derselbe dürfte denjenigen Forschern, welche sich mit den Elasticitätsverhältnissen der Arterienwand beschäftigen, vielleicht einer eingehenden Controlle werth erscheinen. Ich wollte nur sehen, ob die Berücksichtigung oder Nichtberücksichtigung der ursprünglichen Länge resp. des ursprünglichen Spannungszustandes des zum Versuche dienenden Arterienstückes auf irgend welche Weise die durch Basch und Potain gewonnenen Resultate beeinflussen könnte. Das Experiment bestätigte diese Voraussetzung aber nicht. Die in oben genannter Weise aufgespannte Arterie wurde einerseits mit einer Spritze in Verbindung gebracht, an welche ausser dem Stempel noch (wie in Fig. 2)

ein Gummiballon B angesetzt war. Der andererseits mit der Arterie verbundene Hg-Manometer diente sowohl zur Angabe des durch die Spritze erzeugten Mitteldrucks als auch zur Markirung der durch den Gummiballon erzeugbaren Pulsstösse. Die auf einem Brettchen ruhende Arterie wurde durch die Pelotte A oder B so lange zusammengedrückt, bis die durch die Pulswellen erzeugten Schwankungen des Hg vollkommen aufhörten; zu Beginn der eben wieder wahrnehmbaren geringsten Oscillation des Hg-Meniscus wurde der Stand des Sphygmomanometers abgelesen. Die Uebereinstimmung des letzteren mit dem Hg-Manometer war in allen Fällen eine befriedigende, ja nahezu vollkommene, gleichviel ob die Pelotte aus freier Hand oder mittelst einer Mikrometerschraube aufgedrückt wurde. Der Sphygmomanometer zeigte gewöhnlich nur 2—3, höchstens 5 mm mehr als der Hg-Manometer. Auch war es fast ganz belanglos, ob man die Pelotte ursprünglich auf Null eingestellt, oder ihr gleich zu Beginn des Versuchs eine Spannung von 40 mm Hg verliehen hatte; letzteres empfiehlt Basch zu thun, um ein Zusammendrücken der Arterie durch den Rand des Trichters zu vermeiden.

Ich kann demnach auf Grund dieser, zu wiederholten Malen und unter den verschiedensten Variationen ausgeführten Versuche mich in demselben günstigen Sinne über die Leistung des Baschschen Apparates an der frisch ausgeschnittenen Hunde-Arterie aussprechen, wie es alle früheren Autoren gethan haben.

Bei Anwendung von Blutgefässen sehr grosser Thiere (Pferde, Ochsen etc.) würden die Versuche natürlich weniger genau ausgefallen sein. Für mich waren Hunde mittlerer Grösse die äusserste Grenze dessen, was den experimentirenden Physiologen und Pharmakologen von der Versuchsthierwelt interessirt.

Fig. 3.



Die Pelotte C konnte bei diesen Versuchen nicht verwendet werden, weil die benutzten Carotiden mittlerer Hunde einen etwas grösseren Durchmesser besassen, als die Höhe der Pulskappe: es wäre nämlich, wie man aus Fig. 3 ohne Weiteres ersieht, in Folge dessen eine Quetschung der Arterie durch den steifen Pelottenrand unvermeidlich gewesen.

V. Eigene Versuche an Thieren.

Ich gehe nun zur Beschreibung meiner Thierversuche über. Die bei jedem derselben getroffene Anordnung wird an entsprechender Stelle genauer angeführt werden. Hier sei nur Folgendes vorausgeschickt. Sämmtliche Versuche wurden unter genauer Controlle von Herrn Professor Kobert, zum Theil von ihm selbst, ausgeführt, und ich kann für die Genauigkeit und Sorgfalt, mit der vorgegangen wurde, vollkommen einstehen. Es wurde stets mit zwei Assistenten gearbeitet. Der eine Experimentator besorgte das Aufdrücken der Pelotte, der andere verfolgte den Stand des Hg-Manometers und das Verschwinden resp. Wiederauftreten des Pulses, der dritte endlich die gleichzeitigen Angaben des Sphygmomanometers. Bei der manometrischen Blutdruckbestimmung wurde streng darauf geachtet, dass die betreffende Arterie sich in der Höhe des Nullpunktes befand; gewöhnlich wurde nach Setschenow[1]) gemessen. Die Canüle war nicht T-förmig, sondern endständig. Ebenso wurde bei Pelotte A und B darauf gesehen, dass die Kuppe der Pelottenmembran mit dem Nullpunkte des Manometers resp. mit dem Manometer selbst in einer Horizontalen zu liegen kam. Der Sinn der nachstehenden Versuche ist nun der, bei Thieren mit Druckschwankungen festzustellen, ob diese Schwankungen auch mit dem Basch'schen Apparate würden wahrnehmbar sein und ob sie gerade so ausfielen wie am Hg-Manometer.

Versuch I. Mittelgrosser Hund wurde am 10. X. 1890 sehr schwach curarisirt, tracheotomirt und sofort künstliche Respiration eingeleitet. Beide Carotiden freipräparirt; die rechte eröffnet und in gewöhnlicher Weise mit dem Hg-Manometer verbunden. Die linke wird gegen die Fingerspitze des unterlegten Mittelfingers mittelst der aus freier Hand geführten Pelotte C angedrückt. Der Puls wird vom Assistenten, welcher die Arterie dicht peripher von der Compressionsstelle zwischen Daumen und Zeigefinger hält, durch das Tastgefühl bestimmt. Die Verhältnisse sind hier ähnliche, wie bei Application des Apparates am Menschen. Die Zahlen des Hg-Manometers sind nach Setschenow aufgenommen. Die Zahlen des Sphygmomanometers entsprechen dem Zeitpunkte des eben wahrnehmbaren Wiederauftreten des Pulses.

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Carotis dextra nach dem Hg-Man.	Carotis sinistra nach Basch	
4 h. 35 m.	108—116	110	Thier absolut bewegungslos.
40 m.	108—116	110	
45 m.	110—120	110	
50 m.	116	115	
55 m.	110	105	Die complete Curarisirung geht zu Ende.
5 h. — m.	100—120	110	Thier wird unruhig.
5 m.	120—140	85—110	Zuckungen in den Beinen.
10 m.	150	125	Thier sehr unruhig.

[1]) Eine neue Methode die mittlere Grösse des Blutdrucks in den Arterien zu bestimmen. Zeitschr. f. rat. Med. Bd. **12**, 1852, p. 334.

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Carotis dextra nach dem Hg-Man.	Carotis sinistra nach Basch	
5 h. 15 m.	166	140	Thier wieder ruhiger.
20 m.	150	140	
25 m.	150	160	
30 m.	140	150	
35 m.	156	160	
40 m.	150—160	160	
45 m.	150—170	170	
50 m.	160—170	155	Krämpfe. Die Curarewirkung hat stark abgenommen; normale Athmung fehlt aber noch.
55 m.	150	140	
6 h. — m.	160—170	180	
5 m.	170—180	160	
10 m.	160	150	
15 m.	170	170	
20 m.	185	180	
25 m.	160—180	170	Künstliche Athmung zeitweise ausgesetzt. Gleich darauf wieder respirirt.
30 m.	160—220	200	
35 m.	190—200	190	0,005 Sabadinin hydrochl. in die Vena jugul. ext. eingespritzt.
40 m.	190—200	190	Noch 0,005 Sabadinin.
45 m.	180	190	
50 m.	160—170	175	
55 m.	160—180	200	
7 h. — m.	190	195	Versuch unterbrochen.

Aus dem Versuche ist zu ersehen, dass bei der angegebenen Anordnung die Zahlen des Basch'schen Apparates nicht ganz genau denen des Hg-Manometers entsprechen. Es kommen Differenzen sowohl nach oben als nach unten vor; doch folgt der Apparat im Grossen und Ganzen den Blutdruckschwankungen.

Um die Pelotte C auch an der nicht blossgelegten Arterie anwenden zu können, erwies sich dieselbe als solche recht unbequem; die Versuche konnten ja nur an den Arteriae crurales vom Hunde unterhalb des Poupart'schen Bandes ausgeführt werden; dazu war aber die Pelotte zu klein; man konnte den Druck nicht recht reguliren und kam in Gefahr, mit dem steifen Rande die Arterie zu quetschen. Deswegen wurde zwischen „Pulskappe“ und „Druckkappe“ ein 5 cm langes T-Rohr eingeschaltet, welches als bequeme Handhabe diente; dasselbe communicirte mit einem zweischenkligen Hg-Manometer und zugleich mit einer Spritze; Alles war mit Luft gefüllt. Die Pelotte wurde folgendermassen applicirt. Das Thier wird in die Seitenlage gebracht — z. B. auf die linke Seite gelegt. Dabei befindet sich das rechte Hinterbein in einer Mittelstellung, bei welcher es leicht ist, die Cruralis an der Grenze des oberen und mittleren Drittels des Oberschenkels gegen den Knochen zu drücken; zwischen der Arterie und dem Knochen liegt dann bloss eine dünne Muskelschicht[1]). Den Puls kann man dabei ganz bequem mit dem Finger palpiren. Die Haut über

[1]) Von der Zweckmässigkeit dieser Stellung überzeugte ich mich an einem anatomischen Präparate.

dieser Stelle ist sehr dünn und bietet, besonders wenn die Haare sorgfältig abrasirt sind, einen äusserst geringen Widerstand. Um vor Compression der Arterie durch den Pelottenrand ganz sicher zu sein, wurde der Druck im Innern der Pelotte (nach der Empfehlung von Basch und Potain) mittelst der Spritze auf etwa 40 mm Hg gebracht, und dann die Pelotte auf die entsprechende Stelle der Cruralis aufgesetzt; der Druck konnte durch die Druckkappe bequem bis über 230 mm Hg gesteigert werden, weil das Lumen des T-Rohrs, sowie des Manometers ein zum Volumen der Pelotte im Verhältniss kleines war. In der linken Cruralis wurde gleichzeitig der Blutdruck manometrisch, wie gewöhnlich, gemessen.

Versuch 2 vom 19. X. 1890. Mittelgrosser Hund curarisirt und künstlich respirirt. Alle Vorbereitungen wie eben besprochen. Die am Hg-Manometer abgelesenen Zahlen sind natürlich mit 2 multiplicirt worden. Um Blutdruckschwankungen hervorzubringen, werden theils drucksteigernde Gifte (Sabadinin, Helleborein) injicirt, theils wird die künstliche Athmung zeitweise ausgesetzt.

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Cruralis sinistra nach dem Hg-Man.	Cruralis dextra nach Basch	
4 h. 35 m.	116—124	104	
40 m.	116—124	104	
45 m.	126—132	120	
50 m.	136—140	130	
55 m.	132—140	135	
5 h. — m.	140	130	Athmung ausgesetzt.
5 m.	140—160	150	Wieder geathmet.
10 m.	160	146	
15 m.	140	160	
20 m.	160	148	
25 m.	160	150	
30 m.	160	155	
35 m.	170	155	
40 m.	140—146	148	
45 m.	144—146	140	
50 m.	150	144	Injection von Curare (reichlich).
6 h. 12 m.	100	95	5 mg Sabadinin hydrochl. injicirt.
14 m.	104	100	
16 m.	110	104	
18 m.	114	104	
20 m.	120	110	
22 m.	130	120	
24 m.	124	110	
26 m.	—	—	1 mg Helleboreïn injicirt.
28 m.	150—170	150	
30 m.	150—170	150	
32 m.	170—180	190	
34 m.	170—184	180	
36 m.	180	170	
38 m.	170—180	160	
40 m.	170—180	160	
42 m.	164—170	156—158	
44 m.	160—166	170	
46 m.	160—164	160	

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Cruralis sinistra nach dem Hg-Man.	Cruralis dextra nach Basch	
6 h. 48 m.	158	164	
50 m.	154	160	
52 m.	140—150	144	
54 m.	120—140	140	
56 m.	130—140	132	
58 m.	130—136	132	
7 h. — m.	126	120	Athmung ausgesetzt.
2 m.	120	120	Wieder geathmet.
4 m.	140—150	134	1 mg Helleboreïn injicirt.
6 m.	134	130	
8 m.	140	130	
10 m.	—	—	
12 m.	200	216	
14 m.	210	200	Abbruch des Versuchs.

Aus diesem Versuche folgt, dass die Basch'sche Pelotte an der nicht blossgelegten Cruralis von Hunden Werthe giebt, welche uns über die jeweiligen Thiere ein, wenn auch nicht genaues, so doch immerhin unter Umständen verwerthbares Bild vor die Augen führen. Aber auch in diesem Versuche war das häufige Zurückbleiben der mit dem Sphygmomanometer gewonnenen Zahlen gegenüber dem durch den Hg-Manometer angegebenen Blutdrucke auffallend.

Versuch 3 vom 26. X. bis 12. XI. 1890. An einem grossen Hunde von 20 kg Gewicht wurde vom 26. X. ab im Verlaufe von 10 Tagen täglich um 12 Uhr Mittags der Blutdruck in der oben beschriebenen Lage an der rechten Cruralis bestimmt. Die angeführten Zahlen sind das Mittel aus 3 innerhalb 3 Minuten gemachten Messungen. Es ergab sich:

am 1.	Tage	12 h.	160	mm	Hg
„ 2.	„	12 „	165	„	„
„ 3.	„	12 „	170	„	„
„ 4.	„	12 „	175	„	„
„ 5.	„	12 „	160	„	„
„ 6.	„	12 „	155	„	„
„ 7.	„	12 „	150	„	„
„ 8.	„	12 „	155	„	„
„ 9.	„	12 „	160	„	„
„ 10.	„	12 „	155	„	„

} mit Pelotte A gemessen.

Das Mittel aus diesen 10 Werthen ist 160,5 mm Hg. An demselben Thiere wurde der Blutdruck in der rechten Cruralis am 12. XI. wie gewöhnlich mittelst des Hg-Manometers bestimmt. Nachdem das Thier sich vollkommen beruhigt hatte, zeigte der Manometer 160—170 mm Hg, also ziemlich genau den im Verlaufe von 10 Tagen an derselben nicht blossgelegten Arterie bestimmten mittleren Blutdruck. Ueber der linken Cruralis wird nun mit der Pelotte A gemessen. Nach Chloraleinspritzung fand ich

	rechts (manometrisch)	links (sphygmomanometrisch)
4 h. 20 m.:	150—160	150
25	100—120	120
30	100—110	100

Auch nach Inhalation von Amylnitrit zeigte sich im Blutdruck zwischen links und rechts kein Unterschied.

In diesem Versuche waren also die Unterschiede der beiden Messungsmethoden recht gering.

Versuch 4 vom 4. XII. 1890. Kleiner Dachshund von 4250 g Gewicht. Morphiumnarkose. Die rechte Carotis auf 5—6 cm freigelegt, darunter ein kleines Brettchen geschoben und dieses in ein Stativ eingeklemmt. Die Arterie wird eröffnet und mit dem Hg-Manometer ganz frei, also ohne theilweise Absperrung des Verbindungsrohres verbunden. Die Pelotte B wurde auf dieselbe Arterie aus freier Hand über dem Brettchen aufgedrückt, bis die Schwankungen des Hg ganz aufgehört hatten; — darauf wurde allmählig mit der Compression so lange nachgelassen, bis die ersten eben wahrnehmbaren Oscillationen des Hg-Meniscus auftraten. Die Pelotte übte auf diese Weise dieselbe Wirkung aus, wie die Capillarröhre im Marey'schen Manomètre compensateur, nur dass hier, in Folge der beschriebenen Anordnung, das Hg nicht den Mitteldruck, sondern den maximalen Druck in der Arterie zeigte, welchem ja nach Basch, Potain und meinen Versuchen die Angaben des Sphygmomanometers an der todten Arterie entsprechen. Es wurde Sorge getragen, dass die Arterie während der Compression von der die Pelotte an Ausbauchung verhindernden Metallkapsel nicht gequetscht wurde. Gemessen wurde von 5 zu 5 Minuten. Es genügt, einen Auszug des Protokolles wiederzugeben:

Wenn das Hg 130 mm zeigte, so zeigte der Basch'sche Apparat 110 mm.
" " " 110 " " " " " " " " 80 "
" " " 130 " " " " " " " " 110 "
" " " 140 " " " " " " " " 120 "
" " " 140 " " " " " " " " 120 "
" " " 140 " " " " " " " " 120 "
" " " 135 " " " " " " " " 120 "

Der Versuch wurde unterbrochen.

Versuch 5 vom 10. XII. Grosser Hühnerhund von 21 kg; Morphiumnarkose. Carotis dextra blossgelegt und ohne Absperrung mit dem Hg-Manometer verbunden. Sehr grosse Pulse. Die Arterie wurde wie im Versuche 4 mit Pelotte B comprimirt, und der Stand beider Manometer beim Wiedererscheinen der Pulsstösse abgelesen. Die ersten 10 Zahlen wurden bei Aufdrücken der Arterie gegen die Fingerkuppe gewonnen, die übrigen nach Unterschieben des Brettchens; das Ergebniss war übrigens in beiden Fällen ganz dasselbe. Es wurde alle 2 Minuten gemessen.

Zeit	Blutdruck in der Carotis dextra nach dem Hg-Man.	Blutdruck in der Carotis sinistra nach Basch	Bemerkungen
10 h. 30 m.	170	150	
32 m.	170	150	
34 m.	170	153	
36 m.	170	155	
38 m.	160	145	Die Arterie wird gegen die Fingerkuppe gedrückt.
40 m.	170	150	
42 m.	160	140	
44 m.	150	140	
46 m.	158	152	
48 m.	160	155	Das Brettchen wird untergeschoben.
11 h. — m.	150	140	
2 m.	160	150	
4 m.	164	150	
6 m.	164	150	
8 m.	144	154	
10 m.	150	160	

Zeit	Blutdruck in der Carotis dextra nach dem Hg-Man.	Blutdruck in der Carotis sinistra nach Basch	Bemerkungen
11 h. 12 m.	160	160	
14 m.	150	160	
16 m.	160	158	
18 m.	140	150	
20 m.	166	168	
22 m.	164	158	
24 m.	150	150	
26 m.	158	160	
28 m.	168	160	
30 m.	158	156	
32 m.	140	150	
34 m.	145	160	
36 m.	150	165	
38 m.	150	160	
40 m.	150	156	
42 m.	150	162	
12 h. 20 m.	158	170	
22 m.	158	170	
24 m.	160	180	
26 m.	158	170	
28 m.	158	168	
30 m.	164	170	Statt Pelotte B wird Pelotte A aufgesetzt.
32 m.	160	164	
34 m.	160	168	
36 m.	158	158	
38 m.	156	160	
40 m.	150	160	
42 m.	154	168	
44 m.	164	164	
46 m.	160	158	
48 m.	160	164	
50 m.	160	170	
52 m.	164	158	
54 m.	164	160	
44 m.	150	160	
46 m.	150	158	
48 m.	140	150	
50 m.	150	140	
52 m.	150	148	
54 m.	160	155	
56 m.	165	165	
58 m.	160	150	
1 h. — m.	164	160	
2 m.	164	150	
4 m.	162	160	
6 m.	162	160	
8 m.	164	160	
10 m.	160	168	
12 m.	164	168	
14 m.	166	170	
16 m.	162	168	
18 m.	164	160	
			Es wird wieder Pelotte B aufgesetzt.
2 h. — m.	158	150	
2 m.	160	160	

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Carotis dextra nach dem Hg-Man.	Carotis sinistra nach Basch	
2 h. 4 m.	170	175	
6 m.	168	170	
8 m.	168	175	
10 m.	168	175	
12 m.	164	160	
14 m.	170	165	
16 m.	166	165	
18 m.	170	165	
20 m.	162	158	
22 m.	164	160	Der Versuch wird unterbrochen.

Versuch 6 vom 18. XII. Derselbe Hund. Morphium. Carotis sinistra freipräparirt. Um dem Einwande zu begegnen, dass das Aufdrücken der Pelotte aus freier Hand ungleichartig geschehe und dadurch die Ergebnisse beeinflusse, wurde ein entsprechendes Schraubencompressorium construirt, welches bequem gestattete, die Pelotte durch Drehung eines Schraubenkopfes gegen die auf einem Brettchen ruhende Arterie aufzudrücken. Die Versuchsanordnung war im Uebrigen genau wie bei Versuch 5, bloss wurden die Messungen jede halbe Minute ausgeführt.

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Carotis dextra nach dem Hg-Man.	Carotis sinistra nach Basch	
10 h. 30 m.	160	150	Pelotte B; derselben wird eine ursprüngliche Spannung von 40 mm Hg gegeben.
	174	175	
31 m.	172	170	
	172	170	
32 m.	170	169	
	170	170	
33 m.	170	168	
	168	164	
34 m.	166	165	Dem Thier wird in die Vena jug. ext. 1,3 ccm einer 5 %igen Chlorbaryumlösung injicirt.
40 m.	220	190	
	224	192	
41 m.	230	200	
	228	200	
42 m.	230	202	
	224	200	
43 m.	224	205	
	212	200	
44 m.	212	200	
	214	190	
45 m.	204	190	
	208	200	
46 m.	200	180	
	204	195	

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Carotis dextra nach dem Hg-Man.	Carotis sinistra nach Basch	
10 h. 47 m.	204	190	
	208	200	
48 m.	200	180	
	204	194	
49 m.	204	190	
	194	180	
50 m.	190	175	
	200	180	
51 m.	190	165	
	180	160	

Versuch 7. Dasselbe Thier. Die Carotis wird unterbunden. Die Haut wird über der rechten Cruralis abrasirt, das Thier in rechte Seitenlage gebracht, wobei das Bein eine Mittelstellung erhält. In die 5—6 cm weit freipräparirte linke Art. cruralis wird die Canüle des Hg-Manometers eingeführt. Die Pelotte A wird aus freier Hand auf die nicht blossgelegte Art. cruralis dextra, an der Grenze des oberen und mittleren Drittels des Oberschenkels aufgedrückt, der Puls gleich unterhalb mit dem (die nöthige Compression zur Vermeidung collateraler Pulswellen ausübenden) Finger getastet. Die Zahlen des Sphygmomanometers wurden im Momente des eben wahrnehmbar werdenden Pulses mit dem gleichzeitigen Stand des in die linke Cruralis eingeführten Manometers verglichen (nach Setschenow).

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Cruralis sinistra nach dem Hg-Man.	Cruralis dextra nach Basch	
9 h. 30 m.	222	220	Die Morphiumnarkose hält an. Grosse langsame Pulse, ausserordentlich fühlbar. Nachwirkung des Chlorbaryum.
31 m.	220	215	
32 m.	220	215	
33 m.	218	210	
34 m.	222	220	
35 m.	220	218	
36 m.	220	210	

Versuch 8. Dasselbe Thier. Das Thier wird auf die linke Seite gelagert. Unter die linke Cruralis das Brettchen untergeschoben, und mit der Pelotte B, wie früher an der Carotis, die Arterie durch das Schraubencompressorium gegen das Brettchen gedrückt. Das Thier bekommt noch 1,3 ccm der Chlorbaryumlösung.

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Cruralis sinistra nach dem Hg-Man.	Cruralis dextra nach Basch	
12 h. 30 m.	222	210	
	224	210	
31 m.	208	205	
	210	200	

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Cruralis sinistra nach dem Hg-Man.	Cruralis dextra nach Basch	
12 h. 32 m.	210	200	
	200	190	
33 m.	210	200	
	210	208	
34 m.	204	200	
	204	200	
35 m.	218	220	
	210	190	
36 m.	200	200	
	220	210	
37 m.	218	210	
	217	210	Der Versuch wird unterbrochen.

Aus den letzten Versuchen (4—8) sieht man, dass man bei den verschiedenen Applicationsweisen der Basch'schen Pelotten, sei es aus freier Hand oder mittelst eines Schraubencompressoriums, gleichgültig, ob der Puls getastet oder durch das Quecksilber markirt wurde, stets ein übereinstimmendes Resultat erhält, dass aber diese Angaben des Sphygmomanometers sich nicht immer mit denen des druckbestimmenden Quecksilbermanometers decken: Die Werthe des Sphygmomanometers sind nur selten denen des Hg-Manometers vollkommen gleich; häufig sind sie letzteren um etwa 10 mm überlegen, noch häufiger aber bewegen sie sich innerhalb von Grenzen, welche kleinere Zahlen als die dem reellen Drucke entsprechenden in sich schliessen.

Besonders tritt diese Erscheinung dann zu Tage, wenn man dem Versuchsthiere Substanzen ins Blut spritzt, welche die Fähigkeit besitzen, den Tonus der arteriellen Gefässe zu erhöhen, oder deren glatte Muskelfasern zur Contraction zu bringen. In Erwägung dieses Umstandes, in Erwägung ferner, dass genannte Erscheinung bloss beim lebenden Thiere, niemals aber an ausgeschnittenen Arterien beobachtet werden konnte, halte ich den Schluss für gerechtfertigt, dass die blossgelegte Arterienwandung — höchst wahrscheinlich in Folge des durch die Pelotte auf sie ausgeübten Reizes — sich activ contrahirt und der das Arterienlumen zu verschliessen strebenden Kraft der drückenden Pelotte ein gewisses Plus hinzufügt, in Folge dessen das Lumen der Arterie bereits verstrichen ist, ehe noch der durch die Pelotte ausgeübte Druck dem im Innern herrschenden Blutdrucke gleichkommt. Wenn dieses Phänomen an der nicht blossgelegten Arterie (Cruralis) nicht in demselben Masse zutrifft, so kann der Grund dafür entweder darin liegen, dass hier die Arterienwand nicht durch unmittelbare Berührung der als Fremdkörper wirkenden Pelotte direct gereizt wird, oder aber in dem Umstande, dass der Widerstand der die Arterie umgebenden Weichtheile das Minus in den Angaben des Sphygmomanometers wieder compensirt. Wie dem auch sei, so ist es trotzdem mittelst des Sphygmomanometers möglich, deutlich ausgesprochene Blut-

druckschwankungen an einer entsprechend gewählten Arterie eines nicht zu kleinen Hundes und bei sorgfältiger Application des Apparates relativ genau zu verfolgen, und hiermit ist nicht nur die vollkommene Existenzberechtigung und Verlässlichkeit des Sphygmomanometers zu klinischen Zwecken erwiesen, sondern auch der experimentelle Beweis erbracht, dass der genannte Apparat im Dienste der experimentell-medicinischen Forschung berufen ist, in manche wichtige Frage, die durch die bisher üblichen Methoden unbeantwortet bleiben musste, Licht zu bringen.

Zum Schlusse muss ich noch einige Worte betreffend die Wahl der Applicationsstelle und der Versuchsthiere anführen. Wie oben gezeigt wurde, ist es ganz bequem, an der Cruralis von Hunden den Apparat anzulegen. Am brauchbarsten halte ich für diesen Zweck die Pelotte A. Dabei ist, ausser der oben genau beschriebenen Lagerung des Thieres etc., noch auf Folgendes zu achten. Die Hunde müssen zu diesen Versuchen erst ein wenig eindressirt werden, damit sie vollkommen ruhig liegen und durch Aufregung der Thiere, gewaltsames Festhalten und dergleichen die normalen Druckschwankungen nicht beeinflusst werden. Die Hunde gewöhnen sich an diese Versuche in 3—4 Tagen. Ferner darf man nicht ausser Acht lassen, die betreffende Hautstelle sorgfältig zu rasiren. Manchmal stellt sich ein höchst störendes Zittern bei den Thieren ein, welches jede Messung vereitelt. Weibliche Hunde sind wegen des Fettpolsters nicht zu empfehlen; die Thiere müssen ganz mager sein wie trainirte Jagdhunde. Kleine Hunde sind wegen des beschränkten Operationsfeldes und der kleinen Pulse nicht zu gebrauchen; am besten eignen sich Thiere von 10—22 kg Gewicht. Ausserdem scheint an kleinen Thieren der Einfluss der Arterienwandcontraction in höherem Masse sich geltend zu machen, wie wir nach den unten angeführten Versuchen dies auch für Katzen annehmen müssen.

Ich versuchte den Apparat auch an der Temporalis und Maxillaris externa eines Pferdes zu appliciren, aber mit negativem Resultate. Störend wirkt bei meinem Pferde der ausserordentlich langsame Puls (18—20 in der Minute), dann die bei Compression genannter Arterien auftretenden Kaubewegungen.

Es mögen hier noch anhangsweise zwei Versuche an Katzen angeführt werden, welche ein ganz seltsames Resultat ergaben.

Versuch 9 vom 27. XI. Einer Katze wird 0,1 Chloralhydrat in die Vena jugul. ext. gespritzt. Beide Carotiden freipräparirt, die rechte mit dem Hg-Manometer endständig verbunden. Das Manometer zeigte einen Druck von 160—170 mm Hg. Gleichzeitig wurde der Druck an der nicht eröffneten linken Carotis, unter welche ein Brettchen geschoben war, gemessen. Der Puls wurde durch Fassen der Arterie zwischen Daumen und Zeigefinger palpirt, oder auch nur durch Aufdrücken der Arterie gegen das Brettchen mit einem Finger.

Dabei ergaben 3 rasch nach einander ohne viel Zerrungen vorgenommene Bestimmungen mit der Pelotte C die unter einander übereinstimmenden Zahlen 80—85—80, die Pelotte A sogar nur 70—70—72.

Versuch 10. An einer anderen grossen Katze war bei ganz gleicher Versuchsanordnung das Resultat ebenso unbefriedigend (Pelotte B):

Zeit	Blutdruck in der		Bemerkungen
	Carotis dextra nach dem Hg-Man.	Carotis sinistra nach Basch	
12 h. 10 m.	160—170	100	
20 m.	160—170	120	Das Thier wird unruhig.
25 m.	180—228	160—170	

Ich kann diese Resultate nur so deuten, dass die Arterien von Katzen, da sie enger als die von Hunden sind, sich vermöge einer activen Contraction bei gleichzeitiger Compression von aussen leichter zusammenziehen als die von Hunden. Versuche an Kaninchen zu machen erschien mir danach ganz aussichtslos: sie müssen unbedingt falsche Zahlen ergeben. Wenn diese Versuche auch gegen die Verwendbarkeit des Sphygmomanometers an kleinen Thieren sprechen, so liegt doch die Möglichkeit, ihn an grossen Hunden mit Erfolg zu appliciren, ausser Zweifel. Vielleicht wird es Professor Basch, dessen Aufmerksamkeit ich hiemit auf diesen Punkt gerichtet haben möchte, gelingen, seinen Apparat speciell zur Application an nicht blossgelegten Arterien von Thieren noch zu modificiren und dadurch dem Sphygmomanometer diejenige Popularität unter den Experimentatoren verschaffen, deren er sich bereits bei den Klinikern erfreut.

VI. Zusammenfassung der Ergebnisse.

Das Ergebniss der vorliegenden Arbeit lässt sich in folgende Sätze zusammenfassen:

1. Die Construction des Basch'schen Sphygmomanometers beruht auf einem vollkommen richtigen Principe.

2. Die durch den Apparat gewonnenen Zahlen kommen dem reellen Blutdruck oft recht nahe, können aber sowohl kleiner, als auch grösser als derselbe ausfallen.

3. Der Apparat giebt an der blossgelegten Arterie von Hunden gewöhnlich etwas zu kleine Zahlen.

4. Diese Erscheinung ist höchst wahrscheinlich bedingt durch eine in Folge des mechanischen Reizes auftretende active Contraction der betreffenden Arterie.

5. Der Sphygmomanometer lässt sich an der nicht blossgelegten Cruralis von mageren grösseren Hunden mit Erfolg anwenden. Bei kleinen Hunden, Katzen und Kaninchen ist die Anwendung des Apparates ungenau oder unmöglich.

6. Der Apparat lässt sich zur Bestimmung von Blutdruckschwankungen an ein und demselben dressirten passenden Hunde zu experimentell-medicinischen Zwecken Monate lang verwenden, ohne das Thier im Geringsten quälen zu müssen.

7. Die Application des Apparates ist dann nicht schwierig.

VII. Wörtliche Anführung der Titel der benutzten russischen Literatur.

Г. Шапиро. О вліяніи колебаній кровянаго давленія на дѣятельность сердца у здоровыхъ людей, а также при нѣкоторыхъ болѣзненныхъ состояніяхъ. Матеріялы для клиническаго изслѣдованія дѣятельности сердца. Дисс. С. Петербургъ. 1881.

Стельмаховичъ. Матеріялы для ученія о холодныхъ обвертываніяхъ. Дисс. С. Петербургъ. 1882.

А. Эскертъ. О кровяномъ давленіи у дѣтей. Врачъ. 1882. № 17. стр. 277.

Шолковскій. Къ вопросу о дѣйствіи горячихъ ножныхъ ваннъ. Дисс. С. Петербургъ. 1882.

Якимовъ. Къ ученію о теплыхъ ваннахъ. Дисс. С. Петербургъ. 1883.

Тархановъ. Случай произвольнаго ускоренія сердцебіенія. Международн. клинич. газета. 1882. № 13.

Лебедевъ и Порошняковъ. Сфигмоманометръ Баша въ примѣненіи къ изслѣдованію кровянаго давленія во время родовъ. Русская медицина. 1883. № 1.

Васильевъ. Матеріялы къ ученію о дѣйствіи холодныхъ и горячихъ ручныхъ ваннъ. Дисс. С. Петербургъ. 1884.

Истамановъ. О вліяніи раздраженія чувствительныхъ нервовъ на сосудистую систему человѣка. Дисс. С. Петербургъ. 1885.

Бабаевъ-Бабаянъ. Матеріялы къ вопросу о вліяніи гидроэлектрическихъ ваннъ на кожную чувствительность и на артеріяльное кровяное давленіе у человѣка. Дисс. С. Петербургъ. 1887.

Благовѣщенскій. О вліяніи общихъ холодныхъ обливаній на азотистый метаморфозъ, усвоеніе азота, пульсъ, дыханіе, кожную и внутреннюю температуру, кожнолегочныя потери и артеріяльное кровяное давленіе у здороваго человѣка. Дисс. С. Петербургъ. 1888.

Драйшпуль. Вліяніе ваннъ на кожнолегочныя потери и артеріяльное кровяное давленіе у дѣтей. Дисс. С. Петербургъ. 1889.

Бритневъ. Къ вопросу о вліяніи караульной службы на температуру тѣла, кожную температуру, жизненную емкость легкихъ, силу вдоха и выдоха, артеріяльное кровяное давленіе, мышечную силу и вѣсъ тѣла. Дисс. С. Петербургъ. 1889.

В. Окуневъ. Колебаніе кровянаго давленія, температуры кожной и внутренней, пульса, дыханія и кожнолегочныкъ потерь въ періодахъ зноба, жара и пота при перемежной лихорадкѣ. Дисс. С. Петербургъ. 1890.

Бацевичъ. Наблюденія надъ измѣненіями артеріяльнаго давленія и кожной температуры у беременныхъ, роженицъ и родильницъ. Дисс. С. Петербургъ. 1890.

Горбачевъ. Матеріялы къ вопросу о вліяніи восхожденія на горы на кровяное давленіе, температуру тѣла, пульсъ, дыханіе, кожнолегочныя потери и количество пищи. Предварительное сообщеніе. Врачъ. 1890. № 39. стр. 885.

II.

Zur Bestimmung des Eisengehaltes des normalen und pathologischen Menschenharnes.

Von

Stud. med. **Nicolai Damaskin** aus Jenisseisk in Sibirien.

Mit 2 Zinkographien im Text.

Dass die genaue Bestimmung des Eisens im Harn zu den schwierigsten Aufgaben der Harnuntersuchung gehört, ist längst bekannt. Sie erfordert eine so sorgsame Berücksichtigung aller Fehlerquellen, dass nur Monate lange Beschäftigung damit Aussicht auf brauchbare Ergebnisse eröffnet. Aus diesem Grunde schlug mir Prof. Kobert vor, ich sollte mich in die Eisenbestimmung des Harns möglichst gründlich hineinarbeiten, meine analytischen Untersuchungen über Jahre hin ausdehnen und zur Prüfung der Genauigkeit meiner Methode auch andere genau danach arbeiten lassen, um dermaleinst bei Gelegenheit meiner Dissertation über diese Frage „aus Erfahrung“ sprechen zu können.

Im Nachstehenden möchte ich bereits Einiges, was ich sicher gestellt zu haben glaube, der Oeffentlichkeit übergeben, wobei ich im Voraus bemerke, dass es sich aus lauter Kleinigkeiten zusammensetzt, die aber in ihrer Gesammtheit doch nicht ganz ohne Werth sein dürften. Mit unnöthig viel Zahlen werde ich den Leser nicht belästigen, sondern nur am Schluss eine Anzahl Analysen bringen.

I. Das Eintrocknen.

Man misst, ehe man an das eigentliche Trocknen herangeht, zuerst das Volumen des zu untersuchenden, 24 Stunden lang aufgesammelten Harnes, bestimmt das specifische Gewicht (wozu ich die Mohr-Westphal'sche Wage benutzt habe), giesst die Gesammtmenge, also

gewöhnlich etwa zwei oder auch mehr Liter, in eine entsprechend grosse Porzellanschale und engt die Flüssigkeit auf dem Wasserbade oder auch auf freiem Feuer bei mässiger Kochhitze ein, bis der Harn dickflüssig wird und eine Menge von 50—100 ccm ausmacht; die Flüssigkeit nimmt dabei eine dunkelbraune bis schwarze Farbe und stark ammoniakalischen Geruch an. Darauf wird sie mittelst Gummiwischers und Spritzflasche in eine kleinere und dünnere Porzellanschale (von 15 cm Durchmesser) oder noch besser in eine möglichst geräumige Platinschale gebracht und nochmals 6—8 Stunden lang auf dem Wasserbade erhitzt, wobei der Inhalt aber keineswegs völlig trocken wird. Wollte man die oben angegebene Menge von Harn vollkommen auf dem Wasserbade austrocknen, so wäre dies eine sehr zeitraubende Operation, eine Operation, welche vielleicht überhaupt gar nicht ausführbar ist; mir wenigstens gelang es nie, den Harn vollkommen auf dem Wasserbade auszutrocknen, selbst wenn ich ihn acht und mehr Tage darauf stehen liess: die dunkelbraune Masse blieb zähe wie vordem; beim nachherigen Erhitzen auf dem Sandbade schmolz sie, wurde dünnflüssig und schäumte ebenso stark, wie wenn sie überhaupt gar nicht so lange Zeit auf dem Wasserbade abgedampft worden wäre. Es ist daher empfehlenswerth, die Masse in der kleinen Schale nur 6—8 Stunden auf dem Wasserbade stehen zu lassen, sie dann auf ein mässig geheiztes Sandbad zu übertragen und dieses allmählig stärker und stärker zu erhitzen. Die dunkelbraune Masse fängt dabei an sehr stark zu schäumen. Das Erhitzen bedarf daher einer steten Aufsicht; es muss so lange fortgesetzt werden, bis der Schaum anfängt sich wiederum zu legen, worauf die zurückgebliebene Masse sammt der Schale ganz ohne Gefahr in den Trockenschrank gesetzt werden kann. Unterlässt man das eben beschriebene Erhitzen auf dem Sandbade und bringt man die dunkelbraune, oft anscheinend trockene und besonders beim Erkalten ganz hart werdende Masse in kleiner Schale direct in den Trockenschrank, so kann es sich ereignen, dass diese Masse hier zuerst schmilzt, dann überschäumt, und dass in Folge dessen der Versuch vereitelt wird.

Das eigentliche Trocknen geschieht im Luftbade bei 120 bis 130° C. und wird so lange fortgesetzt, bis alle Schaumblasen verschwunden sind und die heisse Masse hart, brüchig und wirklich trocken geworden ist; dies dauert verschieden lange, je nach der Beschaffenheit des Harnes. Besonders schwierig lässt sich diabetischer Harn eintrocknen, theilweise aber auch der nephritische; hier dauert das Trocknen 5 Tage oder noch länger. Für den normalen Harn sind gewöhnlich schon 24—48 Stunden genügend.

II. Das Verkohlen.

Ist die ganze Masse trocken geworden, so lässt sie sich sehr leicht und vollkommen aus der Porzellanschale herausbringen und portionsweise in einer Platinschale über einem Bunsen'schen Brenner

verkohlen. Selbstverständlich richtet man sich dabei nach der Menge der zu verkohlenden Masse und nach der Grösse der Platinschale; es ist vortheilhafter, in kleinere Portionen einzutheilen, weil das Verkohlen dabei viel schneller und vollständiger vor sich geht.

Zum Zwecke des Verkohlens eignet sich am besten eine mittelgrosse Platinschale von 10 cm Durchmesser, wie ich mich bei vielfältigen Versuchen überzeugt habe: sie giebt nichts an die zu untersuchende Substanz ab und hält beim vorsichtigen Arbeiten recht lange vor. Porzellanschalen oder Porzellantiegel platzen sehr leicht; Schalen aus irgend einem anderen Metalle, wie Kupfer und Nickel, eignen sich auch nicht dazu, weil sie von den Harnsubstanzen sehr stark angegriffen werden.

Das Verkohlen muss unter stetigem Umrühren so lange fortgesetzt werden, bis sich alle empyreumatischen Stoffe verflüchtigt haben und die ganze Masse anfängt dunkel zu glühen. Ob dabei die zu verkohlende Masse allmählig erhitzt wird oder, wie es Zaleski[1]) empfiehlt, sofort zum starken Glühen gebracht wird, ist von keinem wesentlichen Belang. Zaleski betont nämlich im Gegensatze zu Hoppe-Seyler, dass die getrocknete Lebermasse sofort zu so starkem Glühen gebracht werden müsse, wie es nur überhaupt der Bunsen'sche Brenner gestattet; die auf diese Art behandelte Kohle soll bei nachherigem Ausziehen mit Wasser im Gegensatz zu der langsam geglühten keine Spur von Eisen an den wässerigen Auszug abgeben. Dasselbe behauptet auch C. Meyer[2]). Es wäre nun überaus angenehm, diese Methode auch bei der Behandlung der Harnkohle allgemein anwenden zu können, da man dabei die Hauptmasse der Salze (ca. 20 g) bequem fortschaffen könnte und nun mit ausgezogener, sehr aschenarmer Kohle zu thun haben würde. Nun lese ich aber im Gegensatze zu den eben erwähnten Autoren bei Oidtmann[3]) ganz ausdrücklich betont, dass beim Ausziehen der Kohle mit heissem Wasser und Filtriren ein Theil des Eisens ins Filtrat übergeht. Infolgedessen fühlte ich mich veranlasst, selbst festzustellen, wie sich die nach beiden Methoden gewonnene Harnkohle verhält. Zu diesem Zwecke verkohlte ich in mehreren Versuchen die getrocknete Harnmasse auf beide Arten, d. h. zum Theil langsam und allmählig und zum Theil unter sofortigem starken Erhitzen, wie es Zaleski empfiehlt. In beiden Fällen geht nach meinen Erfahrungen stets ein Theil des Eisens ins Filtrat über. Es lässt sich zwar die Anwesenheit des Eisens im neutral reagirenden Filtrate (wenn vor dem Verkohlen kein Na_2CO_3 zugesetzt wurde) auch mit den empfindlichsten Reagentien, wie Schwefelammonium oder Rhodankalium unter Ansäuern direct nicht nachweisen; säuert man aber eine genügend grosse Portion des Filtrates mit etwas Salzsäure an, digerirt in einer Platinschale eine Zeit lang auf dem Wasserbade, resp. engt man auf ein kleineres Volumen ein und prüft nun mit den eben angegebenen Reagentien, so fällt die Prüfung stets

---

[1]) St. Zaleski, Studien über die Leber. 1. Eisengehalt der Leber. Zeitschrift f. physiol. Chemie Bd. **10**, 1886. Sep.-Abdruck.

[2]) C. Meyer, Ueber den Eisengehalt der Leberzellen des Rinderfötus, Kalbes und erwachsenen Rindes. Inaug.-Dissert. Dorpat 1890, p. 39.

[3]) Heinrich Oidtmann, Die anorganischen Bestandtheile der Leber und Milz. Würzburger gekrönte Preisschrift; Linnich 1858.

deutlich positiv aus. Darauf habe ich mehrere Male auch quantitative Bestimmungen ausgeführt, um die Menge des in das Filtrat übergegangenen Eisens zu ermitteln. Diese Mengen betragen 25—50 Procent des Gesammteisens des Harnes (absolut gerechnet schwanken sie zwischen 0,3 mg und 0,7 mg Fe) und stehen in keinem sichtbaren, constanten Zusammenhange mit der Art des Verkohlens, Ausziehens etc. Aus diesem Grunde halte ich es für nöthig, die Harnkohle mit Salzsäure auszuziehen, zu filtriren und das Filtrat mit zur Untersuchung zu verwenden. Man hat dabei wenigstens den Vortheil, dass alle Phosphate mit in die Lösung übergehen; die Kohle wird daher fast aschefrei und lässt sich infolgedessen jetzt viel leichter veraschen.

Die getrocknete Harnmasse muss vollständig verkohlt werden; ist es nicht geschehen, was aus der sonst wasserklaren, dann aber braungelben Färbung des Auszuges leicht zu erkennen ist, so erleidet man Verlust, weil die eisenhaltige organische Substanz des Harnes in Wasser leicht löslich ist und beim Ausziehen ins Filtrat übergeht, aus welchem sie bei nachherigem Fällen mit Schwefelammonium dann unter Umständen nicht quantitativ mitgefällt wird. Anderseits darf das Glühen auch nicht zu lange fortgesetzt werden, weil erstens das Eisen bei Anwesenheit von Chloriden, die doch den Haupttheil der Harnsalze darstellen, sich als Eisenchlorid verflüchtigen kann, und weil zweitens bei starkem fortgesetzten Glühen die Platinschale angegriffen wird, und zwar selbst, wenn genügende Mengen von Soda zugesetzt worden waren.

III. Das Ausziehen und Veraschen der Kohle.

Ist das Verkohlen beendet, so schüttet man, ohne zu verstäuben, vorsichtig die dunkelglühende Kohle in eine Porzellanschale, feuchtet nach dem Erkalten mit einigen Tropfen Wasser an und zerreibt zu feinem Pulver. Darauf wird die fein pulverisirte Masse mit eisenfreier Salzsäure übergossen, eine Zeit lang auf dem Wasserbade digerirt, mit Wasser verdünnt und unter Umrühren erwärmt. Man lässt nun die Kohle sich absetzen und giesst die darüber stehende Flüssigkeit durch ein eisenfreies Filter. Darauf wird die Kohle wiederum mit Wasser übergossen, erwärmt und die Flüssigkeit abfiltrirt; nach 5—6maligem Wiederholen dieser Operation wird das durch das Filter ablaufende Wasser fast HCl-frei; man bringt nun zuletzt auch die Kohle auf das Filter und wäscht auf demselben mit kaltem Wasser mit Hülfe einer Wasserluftpumpe bis zum Verschwinden der sauren Reaction aus. Das erste Filtrat wird darauf mit dem gesammten Waschwasser vereinigt, in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade stark eingeengt (fast bis zur beginnenden Krystallisation) und an einem staubfreien Orte aufgehoben.

Nachdem die Kohle vollkommen ausgewaschen und das Wasser gut abgesogen ist, bringt man die Kohle sammt dem Filter in den Trockenschrank und lässt beides in demselben bei 110° etwa 24 Stunden trocknen.

Die ausgewaschene getrocknete Kohle soll nun verascht werden. Zu diesem Zwecke gebrauchte ich ausschliesslich mittelgrosse Porzellantiegel von etwa 5 cm oberem Durchmesser; grössere Tiegel platzen leichter und auch das Veraschen erfolgt in ihnen nicht so schnell und vollkommen wie in kleineren. Platinschalen und Platintiegel sind dazu durchaus nicht zu empfehlen: sie brennen dabei durch. Bei meinen ersten Versuchen verdarb ich mehrere Platinschalen, und zwar war es ganz gleich, ob die Kohle nicht ausgezogen, oder ob sie ganz salzfrei und aufs sorgfältigste ausgewaschen worden war. Die Gefahr beruht offenbar darin, dass sich Phosphorplatin bildet. Durch Zusatz von Soda wird dieselbe vermindert, aber nicht ganz beseitigt.

Man schüttet vorsichtig die Kohle aus dem Filter in den Porzellantiegel, legt das Filter über die Kohle und glüht über einem Bunsen'schen Brenner. War die Menge der Kohle zu gross, um in einem mittelgrossen Tiegel Platz zu finden, so theilt man sie zweckmässiger in mehrere Portionen ein und verascht diese in mehreren Tiegeln zu gleicher Zeit, oder in einem und demselben Tiegel eine Portion nach der anderen.

Vor dem Glühen kann man eventuell die Kohle, der Vorsicht wegen, mit ein wenig verdünnter Schwefelsäure anfeuchten; wurde die Kohle ausgewaschen, so ist dies unnöthig.

Das Veraschen der Harnkohle geht im Allgemeinen recht langsam vor sich; viel langsamer als z. B. das Veraschen der Blut-, Leber-, Koth- oder Pflanzenkohle. Um die Operation zu beschleunigen, bediente ich mich gewöhnlich eines künstlichen Luftzuges nach F. Schulze[1]). Es darf dabei der Cylinder nur nicht zu nahe an die glühende Kohle gerückt werden, weil sonst die feinen Aschen- und Kohlentheilchen vom starken Luftzuge mitgerissen werden, und man infolgedessen Verlust erleidet.

Nachdem die Kohle vollkommen oder ziemlich vollkommen verascht worden ist, übergiesst man die Asche mit HCl, lässt etwa eine halbe Stunde auf dem Wasserbade digeriren und setzt die salzsaure Lösung der Asche dem eingedampften Filtrate der Kohle zu. Die salzsaure Lösung der gesammten Salze wird nun mit NH_3 neutralisirt und mit $(NH_4)_2S$ gefällt. Es entsteht dabei ein voluminöser Niederschlag von Phosphaten, welcher zuerst kaum graugrünlich verfärbt ist; später aber, nachdem die Flüssigkeit zugedeckt am warmen Orte etwa 20 Stunden gestanden hat, setzt sich der Niederschlag zu Boden, wobei er das fein vertheilte Schwefeleisen und etwaige sehr feine Kohlenpartikelchen, welche beim vorherigen Glühen nicht vollkommen verascht wurden, mit niederreisst und allmählig eine grüne bis schwarzgrüne Farbe annimmt. Die darüber stehende klare Flüssigkeit wird darauf abgegossen, der Niederschlag von Neuem mit $(NH_4)_2S$-haltigem Wasser übergossen, wieder decantirt und so 3—4mal, bis der Niederschlag von Chloriden frei wird. Sodann werden zuerst die decantirten Flüssigkeiten filtrirt, darauf wird auch der Niederschlag aufs Filter gebracht und schnell im zugedeckten Trichter, womöglich mit Saugvorrichtung, filtrirt und auf dem Filter gewaschen.

---

[1]) A. Fresenius, Anleitung zur quant. chem. Analyse. 6. Aufl., Bd. 2, p. 629.

Der abfiltrirte Niederschlag wird nun sammt dem Filter in einen Platintiegel gebracht, vorsichtig mit ein wenig Schwefelsäure angefeuchtet, im Trockenschranke getrocknet und darauf auf einem Bunsenschen Brenner heftig durchgeglüht, bis der jetzt vorwiegend aus Phosphaten und Sulfaten bestehende Niederschlag vollkommen weiss geworden ist. Dabei wird erstens etwaige organische Substanz zerstört, die das nachherige Titriren beeinflussen könnte, und zweitens werden, falls beim vorhergehenden Glühen die Kohle nicht vollkommen verascht worden war, oder falls beim Ausziehen der Kohle feine Kohlenpartikelchen ins Filtrat übergegangen waren, diese Kohlepartikelchen vollkommen verascht.

Der durchgeglühte Niederschlag wird nun in demselben Tiegel mit concentrirter HCl übergossen, auf dem Wasserbade fast zur Trockne eingedampft und darauf vorsichtig mit ein wenig concentrirter H_2SO_4 versetzt. Es entsteht dabei nach Entweichen der HCl ein weisser Niederschlag von $CaSO_4$. Darauf wird der im Tiegel befindlichen Masse etwas Wasser zugesetzt und, da stark schwefelsaure Lösungen Filter angreifen, die über dem Niederschlage sich allmählig bildende klare Schicht direct in einen 100 resp. 50 ccm fassenden Kolben decantirt. Der Rest wird abermals mit Wasser versetzt, und kann jetzt ohne Gefahr filtrirt und gründlich auf dem Filter ausgewaschen werden. Der Niederschlag auf dem Filter, mit Rhodanammonium geprüft, ist vollkommen eisenfrei. Filtrat und Waschflüssigkeit werden — eventuell nach Eindampfen, wenn die Menge zu gross war — in denselben Messkolben gebracht.

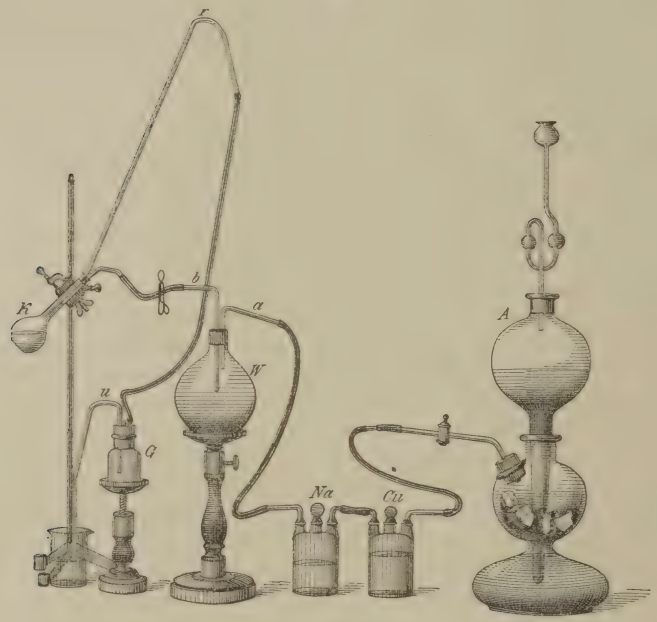
Die auf diese Weise gewonnene und in schwefelsaure Oxydverbindung umgewandelte Gesammtmenge des in Analyse befindlichen Eisens wird jetzt mittelst des Marguérite'schen Verfahrens reducirt und titrimetrisch bestimmt.

IV. Das Reduciren.

Die Reduction des schwefelsauren Eisenoxydes habe ich, um etwaige Umwandlung des Eisenoxyduls in Oxyd in Folge von Berührung mit Luft zu verhüten, unter Luftabschluss und zwar folgendermassen vorgenommen: das 50 resp. 100 ccm fassende Kölben *K* (siehe Fig. 4) wird mit einem doppelt durchbohrten Gummipfropfen versehen, in dessen eine Bohrung eine mit einem CO_2-entwickelnden Kipp'schen Apparate *A* communicirende Glasröhre eingeführt wird; die andere Bohrung fasst eine zum Gasableiten bestimmte Glasröhre *r* von mindestens 6 mm Durchmesser, die an ihrem Ende U-förmig umgebogen und mit einem Gummischlauche überzogen ist. Das Ende dieses Gummischlauches kann während des Reductionsprocesses entweder direct in ein mit Wasser gefülltes Becherglas eingetaucht gehalten werden; oder dasselbe wird, falls rasche Druckschwankungen in Folge des Abkühlens innerhalb des Kölbchens zu erwarten sind, mittelst eines Glasröhrchens mit einem luftdicht geschlossenen Gläschen *G*

verbunden, durch dessen Korken eine U-förmig abgebogene ungleichschenkelige Glasröhre *u* hindurchgeht: der kürzere Schenkel reicht fast bis zum Boden des Gläschens, der längere taucht in ein Becherglas mit Wasser. Wird nun der Druck im Kölbchen negativ, so wird das luftabschliessende Wasser bloss in das Gläschen aspirirt, ins Kölbchen, welches das Eisen enthält, kann es aber nicht gelangen.

Fig. 4.



Um das Füllen des Kölbchens mit Wasser bis zur Marke vor dem Titriren ebenfalls unter Luftabschluss zu ermöglichen, habe ich den ausgekochtes Wasser enthaltenden Kolben *W* zwischen die zweite, sodahaltige Waschflasche *Na* des Kipp'schen Apparates und das Kölbchen, in dem die Reduction vor sich geht, eingeschaltet und das Wasser mittelst des CO_2-Druckes direct ins Kölbchen hinüberfliessen lassen. Zu diesem Zwecke wird der das Wasser enthaltende Kolben *W* mit einem gut passenden, doppelt durchbohrten Korken verschlossen, durch dessen Bohrungen zwei rechtwinkelig gebogene Glasröhren gehen: die eine, *a*, wird mit dem Kipp'schen Apparate verbunden, die andere, b, ist im Korken auf und ab verschiebbar und steht mittelst eines Gummischlauches, welcher mit Quetschhahn abgeklemmt werden kann, mit dem Kölbchen *K* in Verbindung. Befinden sich nun die beiden Röhren über dem Wasserniveau im Kolben *W*, so streicht das kohlensaure Gas über dem Wasser direct ins Kölbchen *K*; ist aber die mit dem Kölbchen verbundene Glasröhre unter den Wasserspiegel heruntergedrückt, so steigt das Wasser in Folge des CO_2-Druckes in derselben in die Höhe und fliesst schliesslich ins Kölbchen *K* hinüber. — Das Kölbchen *K* ist während des Reductionsprocesses gewöhnlich, wie auf der Abbildung, schief gestellt, muss aber natürlich auf dem Gestell in

senkrechte Lage gebracht werden, um genaue Füllung bis zur Marke erzielen zu können. Schliesslich muss noch erwähnt werden, dass das kohlensaure Gas vor dem Einleiten ins Kölbchen mit Kupfersulfat- und Sodalösung gewaschen wird. Die beiden Waschflaschen sind auf der Abbildung als *Cu* und *Na* bezeichnet.

Als Reductionsmittel habe ich Zink gebraucht; es wirkt etwas langsam, dafür aber sicher, und sein Ueberschuss schadet nichts. Schweflige Säure ist als Reductionsmittel wegen schwieriger und unvollkommener Entfernbarkeit derselben aus der Lösung zu verwerfen, wie Jacobj [1]) sehr überzeugend nachgewiesen hat. Das metallische Magnesium, welches dazu neuerdings vorgeschlagen wurde, ist ebenfalls weniger geeignet, und zwar aus zwei Gründen: erstens geht die Wasserstoffentwicklung dabei zu stürmisch vor sich, so dass das Kölbchen sich dabei zu stark erwärmt, und zweitens ist, um geringe Mengen des Fe-Oxydes vollkommen zu reduciren, eine verhältnissmässig grosse Quantität des Magnesiums nothwendig.

Da sich das zur Reduction gebrauchte „reine" und angeblich eisenfreie Zink der besten Lieferanten bei qualitativer Prüfung als eisenhaltig erwies, so habe ich, um Fehler zu vermeiden, seinen Eisengehalt bestimmt und stets nur abgewogene Zinkmengen zur Analyse verwendet. Beim Berechnen wurde dann jedesmal die der verwendeten Zinkmenge zukommende Eisenmenge abgezogen. Da aber im käuflichen reinen Zink das Eisen nicht gleichmässig vertheilt ist, sondern namentlich aussen sitzt, wurden die Zinkstäbe in einem Porzellantiegel geschmolzen, um die Eisenvertheilung im Zinke gleichmässig zu machen und darauf tropfenweise in Wasser gegossen; die einzelnen Tropfen wurden getrocknet, gewogen und der durchschnittliche Eisengehalt aus drei Bestimmungen berechnet, die übrigens meist alle drei sehr naheliegende Werthe ergaben.

Der Bestimmung des Eisengehaltes im Zink muss man, obwohl er in guten Sorten (z. B. von Kahlbaum) nur gering ist, in Anbetracht der so sehr geringen Eisenmengen im Harn meines Erachtens doch eine besondere Aufmerksamkeit schenken. Den Umstand, dass die Autoren, die nicht eine ganze Tagesmenge des Harnes, sondern nur 100—150 ccm Harn zur Untersuchung verwendet haben, im Vergleich zu meinen noch zu besprechenden Ergebnissen viel höhere Werthe erhalten haben, glaube ich derart erklären zu können, dass sie beim Umrechnen vom Theil aufs Ganze den Fe-Gehalt des Zinkes mit dem des untersuchten Harnes mit multiplicirt und infolgedessen bedeutend höhere Zahlen erhalten haben. Es seien z. B. zur Reduction des in 100 ccm Harn enthaltenen Fe-Oxydes 1,5 g Zn verbraucht, was im Ganzen keine so grosse Menge darstellt. Nun enthalten die sogenannten reinen, eisenfreien Zinksorten ca. 0,023 % Fe; in 1,5 g Zn sind somit 0,345 mg Fe enthalten. Multipliciren wir jetzt diese Menge mit 15, um auf die Tagesmenge (1500 ccm) umzurechnen, so erhalten wir 5,175 mg in die Analyse künstlich eingeführtes Eisen, was auch in der That den Zahlen mehrerer Autoren entspricht.

Was nun den Reductionsprocess anbetrifft, so geschieht er wie gewöhnlich: in das die zu reducirende Fe-Oxydlösung enthaltende

[1]) J. Carl Jacobj, Inaug.-Dissert. Strassburg 1887, p. 23.

Kölbchen wird — wenn noch nöthig — etwas Schwefelsäure, sowie ein abgewogenes Stückchen Zink nebst etwas Platinblech oder etwas Platindraht, letzteres zur Beschleunigung der Auflösung des Zinkes, gebracht; das Kölbchen wird darauf in schräger Lage fixirt und einige Minuten CO_2-Gas durchgeleitet, um die atmosphärische Luft zu entfernen. Ist dies geschehen, so braucht man nicht die ganze Zeit hindurch einen Kohlensäurestrom durchzuleiten, sondern man klemmt den Gummischlauch ab und wartet, bis sich das Zink vollkommen aufgelöst hat, was 1—3 Stunden dauern kann. Einen Theil des Zinks unaufgelöst im Kölbchen liegen zu lassen, bedingt leicht einen Verlust, weil das Fe sich am Zink niederschlagen kann, wie Mitscherlich[1]) mit Recht betont. Nach der völligen Auflösung des Zinks prüft man einen mit dem Glasstabe herausgenommenen Tropfen mit Rhodanammoniumlösung: wird er röthlich gefärbt, was oft genug geschieht, so ist die Reduction noch nicht vollkommen und muss mit noch einem Stückchen Zink wiederholt werden. Da die Reduction selbst dann unvollkommen sein kann, wenn man sogar eine scheinbar mehr wie genügende Zinkmenge genommen hatte, so ergiebt sich, dass man aus diesem Grunde die Probe mit Rhodan nie unterlassen darf. Es muss eben die Lösung so lange weiter reducirt werden, bis der herausgenommene Tropfen nach Rhodanammoniumzusatz vollkommen farblos bleibt. Sodann wird das Kölbchen genau bis zur Marke mit Wasser gefüllt (siehe oben), durchgeschüttelt, die Lösung mittelst Pipette in zwei genau gleiche Portionen getheilt und titrirt, wobei selbstverständlich nur solche Versuche als gültig gerechnet werden dürfen, in welchen für gleiche Portionen der Fe-Oxydullösung ebenfalls vollkommen gleiche oder höchstens um 0,1 ccm differirende Mengen von Kaliumpermanganat verbraucht worden sind.

V. Das Titriren.

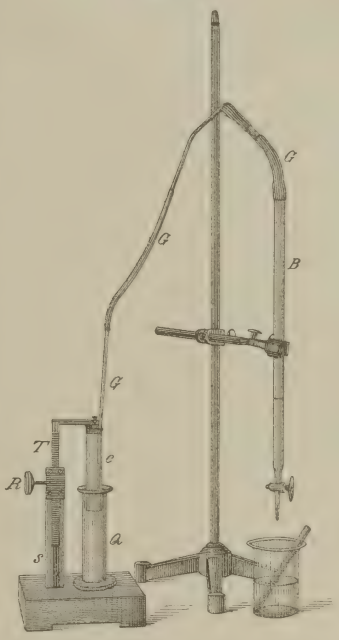
Es sei mir an dieser Stelle zunächst gestattet, einer Einrichtung zu erwähnen, die ich zum Zwecke des Titrirens und der später zu beschreibenden colorimetrischen Eisenbestimmung gebraucht habe. Da sich die sonst sehr bequeme und einfache Mohr'sche Quetschhahnbürette beim Titriren mit Kaliumpermanganat nicht anwenden lässt und da Geissler's Büretten und Glashahnbüretten im Grossen und Ganzen im Handhaben ebenfalls unbequem sind, so habe ich eine gewöhnliche Bürette mittelst eines dünnen Gummischlauches mit einem auf- und abbeweglichen, in Quecksilber tauchenden Glascylinder luftdicht verbunden, so dass sich beim Vermindern des Volumens des Glascylinders der Abfluss der Flüssigkeit aus der Bürette mit absoluter Sicherheit und sehr bequem reguliren lässt. Unbedingt ist dieses Reguliren des Abflusses viel genauer, als es mir mit Hülfe des an Büretten be-

---

[1]) Zeitschr. f. analyt. Chemie Bd. 2, 1863, p. 72.

findlichen Glashahnes möglich gewesen wäre. Wie aus Fig. 5 ersichtlich ist, besteht diese sehr einfache und leicht zu construirende Vorrichtung aus einem Messingstativ *s*, in dessen Falze mit Hülfe eines Zahrades *R* mit schwacher Reibung ein Trieb *T* auf- und abbewegt werden kann. Mit dem oberen Ende des Triebes steht in Verbindung ein in ein (hier leer gezeichnetes) Quecksilbergefäss *Q* tauchender, unten offener Glascylinder *c* (ein einfaches Probirröhrchen mit abgesprengtem Boden), dessen obere Oeffnung mit einem durchbohrten Gummipfropfen geschlossen ist und mittelst Glas- und Gummiröhre *G* mit der Bürette *B* communicirt. Will man nun die Bürette füllen, so senkt man den Glascylinder mittelst des Zahnrades möglichst tief ins Quecksilber hinunter, taucht die Bürettenspitze in Chamäleonflüssigkeit und dreht wiederum nach oben, wobei, in Folge der Luftverdünnung in der Bürette, die Flüssigkeit bis zur gewünschten Marke in dieselbe hineingesogen wird. Bei abermaligem Senken des Glascylinders mittelst des Zahnrades fliesst die Lösung aus der Bürette, je nach Belieben, entweder im Strahle, oder in einzelnen sehr feinen Tropfen heraus.

Fig. 5.



Der Titer wurde mit Abrechnung des dem Klaviersaitendrahte zukommenden Kohlenstoffgehaltes auf metallisches Eisen eingestellt und jedesmal vor jeder Reihe von Versuchen neu controllirt, wobei natürlich die mit dem Zink eingeführte Eisenmenge abgezogen wurde. Beim Berechnen nach dem Titriren wurde von der verbrauchten Menge der Permanganatlösung ebenfalls 0,1 ccm resp. 0,05 ccm abgezogen, d. h. die Mengen, welche nach dem Eintreten der Endreaction erforderlich sind, um den 100 resp. 50 ccm der Lösung schwache, aber doch deutlich wahrnehmbare Rosafärbung zu geben.

Unter Beachtung der in den vorstehenden fünf Kapiteln gegebenen Regeln gelang es selbst ganz ungeübten jungen Medicinern schnell soweit zu kommen, dass sie durchaus brauchbare Harneisenbestimmungen ausführen konnten.

VI. Zur colorimetrischen Eisenbestimmung.

In Anbetracht der enorm intensiven Färbung des Eisenrhodanids sind die Rhodanalkalien ausgezeichnete, ja vielleicht die besten Reagentien zum qualitativen Nachweis des Eisenoxyds. Ich habe mich bei wiederholten, speciell dazu angestellten Versuchen von dieser längst

bekannten Thatsache selbst überzeugt: wenn man eine Eisenoxyd enthaltende saure Lösung mit immer mehr und mehr Wasser versetzt, so bekommt man schliesslich einen Verdünnungsgrad, bei welchem Zusatz von Ferrocyankalium zu einer Probe keine wahrnehmbare Blaufärbung mehr ergiebt; setzt man aber zu einer Probe derselben Lösung Rhodankalium oder Rhodanammonium zu, so entsteht sofort eine recht deutliche, ja verhältnissmässig intensive Rothfärbung; dieselbe ist sogar, wenn man diese Lösung noch hundertfach verdünnt, in dickeren Schichten noch unverkennbar. Die Reaction wird aber dadurch, dass man mit Hülfe von Aether den Farbstoff ausschütteln kann, an Empfindlichkeit noch um etwa das Zehnfache gesteigert. Mit Hülfe von Schwefelammonium kann man nach Fresenius Eisen noch aus Lösungen fällen, die nur $^1/_{1600000}$ an Sauerstoff gebundenes Eisen enthalten; aber das Rhodankalium resp. -ammonium sind doch noch empfindlicher: in Lösungen, welche nach Zusatz von Schwefelammonium nicht grünlich gefärbt werden, tritt nach Rhodanammoniumzusatz, selbst wenn man sie noch zehnfach verdünnt, noch recht deutliche Rothfärbung ein.

In Anbetracht dieser Fähigkeit der Rhodanalkalien, auch die geringsten Eisenoxydspuren in sauren Lösungen qualitativ anzuzeigen, wurden von verschiedenen Seiten und schon seit längerer Zeit Versuche gemacht, diese hohe Empfindlichkeit auch zum quantitativen colorimetrischen Nachweise des Fe-Oxydes zu verwerthen. Da aber Mengen wie 0,000002—0,000003 Fe (auf metallisches Fe berechnet) im Stande sind, 10 ccm einer angesäuerten Rhodanlösung eine deutliche Rothfärbung zu geben, so erscheint diese Methode der quantitiven Bestimmung sehr vortheilhaft, besonders für solche Substanzen, deren Eisengehalt ein sehr geringer ist, und sie ist in der That z. B. für die Untersuchung von Brunnenwässern häufig empfohlen worden. Aus diesem Grunde hat mich Herr Prof. Kobert veranlasst, mit Hülfe dieser Methode quantitative Bestimmungen auch des im Harne enthaltenen Eisens versuchsweise auszuführen. Natürlich nahm ich mir sofort vor, die colorimetrische Eisenbestimmung parallel mit der massanalytischen Bestimmung zu machen und zwar derart, dass ich zuerst einen kleineren Theil der Gesammtlösung des veraschten Harnes colorimetrisch und den grösseren titrimetrisch untersuchte, so dass die Resultate beider Untersuchungen jedes Mal mit einander verglichen werden konnten.

Zum Zwecke der colorimetrischen Bestimmung kann der Harn als solcher natürlich nicht direct verwendet werden, weil das Eisen darin in einer organischen Verbindung enthalten ist, die bei aller Empfindlichkeit unseres Reagenses keine Eisenreaction giebt; darum muss der Harn zuerst zerstört und das Eisen desselben in eine anorganische oxydische Verbindung (salzsaure, resp. schwefelsaure) umgewandelt werden, was am sichersten auf dem Wege der Veraschung und Behandlung der Asche mit Salzsäure erreicht werden kann. Ist dieses gethan, so liegt jedoch eine weitere Schwierigkeit vor: die Bedingungen zur Bildung des Eisenrhodanides in der zu untersuchenden und in der zum Vergleich dienenden bekannten Eisenlösung müssen nämlich vollkommen identisch sein; ist dies nicht der Fall, so fallen die Bestimmungen ungenau aus, und zwar desto ungenauer, je mehr die Zu-

sammensetzungen beider Lösungen auch hinsichtlich scheinbar indifferenter Substanzen von einander abweichen.

Machte ich diese Bedingungen gleich, so fielen die quantitativen Eisenbestimmungen mittelst der colorimetrischen Methode ungemein genau aus und liessen Nichts zu wünschen übrig. Nahm ich z. B. eine Eisenchloridlösung von bekanntem Eisengehalt, verdünnte einen Theil derselben, resp. liess ich von Jemand mit mir unbekannten aber genau notirten Wassermengen die Verdünnung vornehmen und bestimmte ich nun die Eisenmenge, so fand ich Fe-Mengen wie 2, 3, 7, 11 Millionstel Gramm in 10 ccm der Lösung fast ganz genau wieder; der Fehler war nicht grösser, als dass ich 0,000068 Fe fand, während 0,000070 Fe vorhanden sein sollte. Solch eine Genauigkeit lässt sich in keinem Falle von der maassanalytischen Bestimmung erwarten und noch weniger von der empfindlichsten chemischen Wage.

Trotz solcher Vorübungen sind aber meine Versuche der colorimetrischen Bestimmung des Fe-Gehaltes der Harnasche leider nicht zufriedenstellend ausgefallen. Als Lösung von bekanntem Eisengehalt benutzte ich nämlich eine angesäuerte reine Eisenchloridlösung; die salzsaure Lösung der Harnasche enthält aber ausser dem Eisenchlorid noch eine sehr beträchtliche Menge verschiedener anderer Salze, die offenbar auf die Eisenrhodanidbildung störend einwirken. In der That lässt sich dies durchs Experiment leicht bestätigen. Man könnte nun versuchen diese Bedingungen entweder durch künstlichen Zusatz der fehlenden Salze zu der Lösung von bekanntem Eisengehalt oder durch Trennung des Harneisens von allen Salzen der Aschenlösung auszugleichen. Im ersten Falle wäre es dann nöthig, jedesmal eine genaue quantitative Analyse sämmtlicher in der Harnasche vorhandener Bestandtheile vorzunehmen, um zu wissen, was bei jeder einzelnen Analyse zur ersten Lösung zugesetzt werden muss; dies wäre aber sehr umständlich und würde wohl kaum zum Ziele führen. Im zweiten Falle müsste man das Eisen von allen übrigen Salzen trennen; wie soll man aber 20—30 Millionstel Gramm Eisen getrennt fällen? Als das beste Fällungsmittel für Eisen ist Schwefelammonium zu bezeichnen; dieses ist aber hier nicht anwendbar, weil davon die Phosphate mit ausgefällt werden. Andere Fällungsmittel, mit Hülfe derer man das Eisen aus sauren Lösungen abscheiden könnte, sind die Essigsäure (zur Fällung des basisch phosphorsauren Eisenoxydes) und das kürzlich von Gottlieb[1]) zu diesem Zwecke vorgeschlagene Ferrocyankalium. Die vollkommene Fällung so kleiner Eisenmengen ist aber leider auch mit diesen beiden Mitteln unsicher, und beide liefern ja auch kein reines Eisen; so habe ich denn bei wirksamen derartigen Versuchen leider die Ueberzeugung gewonnen, dass diese Fällungsmittel entschieden nicht zu gebrauchen sind, um das Eisen des Harns zur colorimetrischen Bestimmung vorzubereiten.

Man ist also bei der colorimetrischen Eisenbestimmung der Harnasche angewiesen, die Farbe beider Lösungen bei ungleichen Salzverhältnissen zu vergleichen; somit kann man auch von vornherein keine genauen Resultate erwarten. Trotzdem ist aber diese

---

[1]) R. Gottlieb, Beiträge zur Kenntniss der Eisenausscheidung durch den Harn. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. Bd. 26, 1889, p. 1.

überaus bequeme und einfache Methode immerhin entschieden anzurathen, wo nicht absolute, sondern nur relative Werthe verlangt werden, sowie bei Substanzen, welche sehr eisenarm und in grösseren Quantitäten nicht zu verschaffen sind, was in der physiologisch-chemischen quantitativen Analyse sehr oft der Fall ist. Selbstverständlich muss man dabei versuchen, so weit es geht, störende Momente zu beseitigen und die Bedingungen möglichst auszugleichen, unter welchen folgende als die wichtigsten zu bezeichnen wären: 1) gleiche Volumina der bekannten und der zu untersuchenden Fe-Lösung; 2) gleiche Dicke der Lösungsschicht, durch die das Licht hindurchgeht; 3) gleiche Mengen der Rhodanalkalilösung; 4) gleiche Mengen der Säure; 5) gleiche Zeit, die seit Zusatz von Rhodanalkali verflossen ist, denn die Lösungen entfärben sich nach einigen Minuten recht bedeutend; 6) wenn möglich, gleiche Mengen von Salzen in beiden Lösungen.

Um dies alles einigermassen zu erreichen, habe ich folgenderweise zu verfahren: Die Harnasche wird mit einem abgemessenen Volumen Salzsäure und Wasser aufgenommen und ein paar Tropfen der vorher gemessenen Lösung mit Rhodankalium oder -ammonium qualitativ geprüft. Wenn die Färbung dabei zu intensiv wird, wird die Lösung durch weiteren Zusatz bekannter Wassermenge bis zum gewünschten Färbungsgrade verdünnt und in eine gewöhnliche Bürette eingegossen, wobei das Volumen der Lösung abgelesen und notirt wird. Darauf werden noch drei Büretten präparirt und gefüllt, und zwar: die eine mit verdünnter Salzsäure derselben Concentration, die zum Auflösen der Harnasche verwendet wurde; die zweite mit Rhodankalium- oder Rhodanammoniumlösung, und die dritte mit Eisenchloridlösung von bekanntem Eisengehalt (auf metallisches Eisen berechnet); diese letztere, besonders genau gearbeitet, enthält nur 1 ccm, ist lang ausgezogen und in 100 Theile eingetheilt. Ihr oberes Ende ist mittelst Gummischlauches mit der oben beschriebenen und abgebildeten (siehe S. 49) Saug- und Druckvorrichtnng luftdicht verbunden; ihr unteres Ende ist mittelst Gummischlauches mit einem capillar ausgezogenen Glasröhrchen verbunden. Auf diese Weise gelang es mir 1 ccm der Eisenlösung nicht etwa nur in 15—20 Tropfen einzutheilen, wie es bei einer Anwendung einer gewöhnlichen Bürette möglich ist, sondern in ca. 100 kleinere, einzelne Tropfen, deren Ausfluss aus der Bürette ausserdem sehr leicht und vollkommen sicher zu reguliren war. Als Lösung von bekanntem Eisengehalt gebrauchte ich Eisenchloridlösung, deren 10 ccm genau 1,0 mg metallisches Eisen enthielten, d. h. jeder Theilstrich (0,01 ccm) meiner Bürette entsprach 0,000001 g metallischen Eisens.

Die Bestimmung selbst wird nun folgendermassen ausgeführt: zuerst wird ein beliebiges Quantum (gewöhnlich 10 ccm) der zu untersuchenden Lösung aus der Bürette in ein Hoppe-Seyler'sches planparallelwandiges Glaskästchen und das gleiche Quantum der verdünnten Salzsäure in ein zweites, dem ersten ganz gleiches Hoppe-Seyler'sches Kästchen abgelassen: darauf werden aus der dritten Bürette in jedes Kästchen gleiche Volumina (ca. 2—3 ccm) der Rhodankalium- oder Rhodanammoniumlösung zugesetzt, wobei die zu untersuchende Lösung röthlich wird, während die Lösung im anderen Kästchen vollkommen

farblos bleibt. Beide Kästchen werden nun entsprechend der Intensität der Rothfärbung (wenn die Farbe zu intensiv — der Quere nach, wenn etwas schwach — der Länge nach) gestellt und hinter ihnen wird ein Bogen weisses Papier befestigt, wodurch sich verschiedene Farbennüancen leichter unterscheiden lassen. — Nachdem dies geschehen, wird unter Umrühren tropfenweise aus der vierten Bürette mittelst der Druckvorrichtung auf oben beschriebene Art in das zweite Kästchen die Eisenlösung zugesetzt, und zwar so lange, bis die entstehende röthliche Farbe vollkommen gleich der der zu untersuchenden Lösung geworden ist. Der Moment, wo die Farben gleich geworden sind, ist sehr leicht zu bestimmen; wenn man zweifelt, ob die Farbennüancen gleich sind, setzt man noch einen Tropfen (also 0,00001 g Fe) von der bekannten Eisenlösung aus der Bürette zu; die Farbe der Lösung wird dann sofort merkbar intensiver als die der zu untersuchenden Lösung; dies geschieht natürlich nur dann, wenn die Farbe der Lösung nicht von vornherein zu dunkel war. Falls man eine Lösung von sehr intensiver Farbe verwendet, wird man natürlich 5, 10 oder eventuell auch noch mehr Tropfen zusetzen müssen, damit sich die Farbe des Gemisches für unseren Gesichtssinn merklich verändert, ein Umstand, der selbstverständlich die Genauigkeit der Bestimmung sehr herabsetzen kann. Aus diesem Grunde habe ich stets 10—15 ccm einer Lösung verwendet, die nur 0,000014 Fe enthielt: bei dieser Concentration und bei Stellung des plan-parallelwandigen Kästchens der Länge nach kann der Zusatz eines Tropfens (also 0,000001 Fe) der Eisenlösung eine für unser Auge noch recht deutliche Farbenveränderung hervorrufen, d. h. bei der Bestimmung einer Menge von 0,000012—0,000014 Fe kann man höchstens einen Fehler von 0,000001 Fe machen. Mit anderen Worten heisst dies: die Bestimmung fällt bis zu $^1/_{14}$ des Gesammtwerthes richtig aus.

Nachdem man sich überzeugt hat, dass die Farbe der Lösungen in beiden Kästchen vollkommen gleich ist, liest man das Volumen der verbrauchten Lösung von bekanntem Eisengehalte an der Bürette ab und wiederholt den Versuch derart, dass man die Aschenlösung aus dem ersten Kästchen fortgiesst und nach Ausspülen das Kästchen genau mit der früheren verwendeten Menge des Rhodanalkali (also mit 2 resp. 3 ccm) füllt; darauf wird von der Aschenlösung aus der Bürette vorsichtig so viel abgelassen, bis die Farbe beider Lösungen wiederum die gleiche wird. Durch dieses Verfahren werden etwaige Fehler in Folge der Entfärbung der Eisenrhodanidlösung eliminirt, da dabei seit Entstehung des Eisenrhodanides annähernd gleiche Zeiten ablaufen. Das verbrauchte Volumen der Aschelösung stimmt in der Regel mit dem zuerst genommenen vollkommen überein.

Dividirt man nun das Gesammtvolumen der Aschelösung mit dem für eine Bestimmung verbrauchten und multiplicirt die erhaltene Zahl mit der abgelesenen Menge der verbrauchten Lösung von bekanntem Eisengehalt, so erhält man die absolute Fe-Menge der Gesammtasche.

Wie schon früher erwähnt, ist für eine colorimetrische Eisenbestimmung schon ein sehr geringer Bruchtheil der Aschelösung ausreichend; den nachgebliebenen grösseren Theil benutzte ich, um eine Eisenbestimmung mittelst der S. 48 besprochenen Massanalyse auszuführen, falls die (berechnete) Fe-Menge es thunlich erscheinen liess;

war aber diese Menge für eine genaue Bestimmung mittelst jener Massanalyse nicht genügend gross, so habe ich den Rest bei den colorimetrischen Bestimmungen nachgebliebenen Aschelösung auch noch colorimetrisch bestimmt. Aus einer Reihe solcher Bestimmungen des Fe-Gehaltes der Harnasche hat sich nun ergeben, dass die durch colorimetrische Methode gewonnenen Werthe stets um ein Bedeutendes niedriger ausfallen als die titrimetrischen, und beim Vergleich einer grösseren Reihe von Zahlen wurde ersichtlich, dass sich die colorimetrischen Werthe zu den titrimetrischen annähernd wie 2 zu 3 verhielten; dieses Verhältniss war zwar nicht ein ganz constantes, d. h. es ergab sich vereinzelt auch ein Verhältniss von 1 zu 2 oder 3 zu 4; aber dies war doch selten. Constant anders war dagegen das Verhältniss bei Bestimmung des Fe-Gehaltes der Blutasche. Ich hatte, Dank der Liebenswürdigkeit meines Commilitonen Joh. Zumft[1]), der sich mit Gewichtsbestimmungen der Blutasche von Menschen und Hunden beschäftigte und mir die letztere zum Zwecke der Eisenbestimmung überliess, wiederholt Gelegenheit, deren Eisengehalt colorimetrisch und titrimetrisch zu bestimmen. Hier waren die colorimetrischen Werthe ebenfalls stets niedriger als die titrimetrischen, jedoch wichen sie nicht in so hohem Grade von den wahren ab, wie es bei der Eisenbestimmung der Harnasche der Fall ist; dieser Umstand ist wahrscheinlich dem geringeren Gehalte der Blutasche an Salzen zuzuschreiben.

Es seien an dieser Stelle noch einige andere Umstände erwähnt, die bei der colorimetrischen Eisenbestimmung störend wirken können; diese sind: gelbliche Färbung der salzsauren Lösung der Harnasche und Anwesenheit fremder Metalle in der Lösung. Der erste Umstand ist meist von wesentlichem Belang, da man die Lösung vor der Bestimmung ja so wie so sehr stark verdünnt, wodurch sie fast farblos wird. Viel wichtiger ist die Anwesenheit fremder Metalle, besonders des Kupfers: es sind schon ganz geringe Spuren von Cu genügend, um die Bestimmung vollkommen zu vereiteln, weil die intensive gelbe Farbe des Kupferrhodanides (in verdünnten Lösungen) die Farbe des Eisenrhodanides verdeckt, so dass sich infolgedessen die Farben der Lösungen nicht mit einander vergleichen lassen.

VII. Ueber die Brauchbarkeit des Zerstörungsverfahrens der organischen Substanzen auf nassem Wege zum Zweck der Eisenbestimmung.

Obgleich die S. 44 beschriebene Veraschungsmethode des Harnes an und für sich nicht schwierig auszuführen ist, so ist sie doch eine sehr zeitraubende Operation. Um diesem Uebelstande abzuhelfen, ver-

[1]) Kritisch-exp. Studien über das Verhalten des Augenspiegelbefundes bei chron. Anämie und Chlorose und dessen Abhängigkeit von der Blutbeschaffenheit. Inaug.-Dissert. Dorpat 1891, 91 pp. mit 2 Tabellen.

anlasste mich Prof. Kobert einige Versuche über die Anwendbarkeit des Zerstörungsverfahrens nach Fresenius und Babo unter Berücksichtigung der von Sonnenschein-Geserich und von G. Baumert (1890) angegebenen Verbesserungen anzustellen, da das so modificirte Verfahren relativ einfach auszuführen ist und da es mit grossem Vortheil zum qualitativen und quantitativen Nachweis anderer schweren Metalle sehr viel verwendet wird. Eine methodische Prüfung desselben auf seine Brauchbarkeit zum Eisennachweis scheint bisher noch nicht angestellt worden zu sein. Trotz wiederholter Versuche in dieser Richtung gelang es mir jedoch nie mittelst Chlorsäure und Salzsäure die eisenhaltige Substanz nicht eingedampften Harnes vollkommen zu zerstören, d. h. das Eisen derselben vom organischen Atomcomplex so abzuspalten, dass es in toto durch unsere gewöhnlichen Eisenreagentien fällbar geworden wäre: nur ein Theil des Gesammteisens war am Ende der noch so lange fortgesetzten, in der Hitze vorgenommenen Zerstörung durch Ammoniak und Schwefelammonium zu fällen; ein anderer blieb in Lösung, und nach Abfiltriren des Niederschlages konnte man im Filtrate nach Eindampfen und Veraschen desselben stets noch etwas Eisen qualitativ resp. auch quantitativ nachweisen. Ich führe hier zwei solche Versuche an.

Versuch I. 1910 ccm Harn werden in einem Erlenmeier'schen Kolben mit 27 ccm concentrirter Chlorsäure und 35 ccm concentrirter Salzsäure in der üblichen Weise versetzt, aufs Wasserbad gebracht und 3mal 24 Stunden auf demselben stehen gelassen. Nach Ablauf des Farbenwechsels (röthlich, rothbraun, braun, chocoladenbraun, hellbraun etc.) bekommt der Harn eine helle, stroh-gelbe Farbe und wird ganz klar, ein Zeitpunkt, wo die organischen Substanzen der gewöhnlichen Anschauung nach hätten zerstört sein sollen. Der Harn wird daher jetzt vom Wasserbade genommen, aufgekocht, 3 Stunden lang mit Luft durchströmt, um das freie Chlor vollständig zu entfernen; darauf wird die chlorfreie Flüssigkeit mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaction versetzt, mit $(NH_4)_2S$ gefällt, 12 Stunden stehen gelassen und filtrirt.

Der Niederschlag wird gewaschen, geglüht, mit HCl aufgenommen und colorimetrisch bestimmt: er ergiebt (ohne Correctur) **0,668 mg Fe.**

Das Filtrat eingedampft, verkohlt, eingeäschert etc., colorimetrisch bestimmt ergiebt (ohne Correctur) **0,200 mg Fe.**

Diesem Versuche zufolge würden also 23 % des vorhandenen Eisens uns entgangen sein, wenn wir uns auf das Chlorzerstörungsverfahren verlassen hätten. Man hätte nun glauben können, das Ergebniss müsse ein viel besseres werden, wenn mehrmals von Neuem Chlorsäure und Salzsäure dem Harn zugesetzt wird. Der nachfolgende Versuch zeigt jedoch die Irrigkeit einer solchen Annahme.

Versuch 2. Es werden am 2. Februar 1890 1880 ccm Harn eines anämischen Patienten mit 25 ccm Chlorsäure und 25 ccm Salzsäure versetzt und aufs Wasserbad gestellt; 5 Tage darauf, als völlige Entfärbung eingetreten war, werden noch 20 ccm Chlorsäure und 20 ccm Salzsäure und in den nächsten 10 Tagen immer bei eingetretener Entfärbung wiederum zu verschiedenen Zeiten Chlorsäure und Salzsäure zugesetzt, im Ganzen noch 5mal je 5 ccm, so dass Alles in Allem 70 ccm Chlorsäure und 70 ccm Salzsäure verbraucht wurden. Nach jedesmaligem Zusatz von Chlor- und Salzsäure wird der klare, strohgelbe und dem Anscheine nach ganz zerstörte Harn wiederum dunkler bis dunkelbraun, und erst etwa 24 Stunden darauf erhält der Harn von Neuem eine klare und helle Farbe. — Am 21. Februar, nachdem die Flüssigkeit 2 Tage lang hell und klar geblieben ist, wird dieselbe vom Wasserbade abgenommen und ganz ebenso behandelt wie im Versuche 1.

Der Niederschlag, colorimetrisch bestimmt, ergiebt **0,561 mg Fe.**

Das Filtrat, colorimetrisch bestimmt, ergiebt **2,157 mg Fe.**

Diesem Versuche zufolge würden uns also 79 % des vorhandenen Eisens entgangen sein, wenn wir uns auf das Chlorzerstörungsverfahren verlassen hätten. Die Ergebnisse der colorimetrischen Bestimmungen in diesen Versuchen wurden nicht durch die Massanalyse controllirt, da es mir nicht auf die absoluten Werthe des nichtgefällten Eisens ankam, sondern nur auf die Constatirung der Thatsache, dass das Eisen nicht gänzlich in eine fällbare Form umgewandelt worden war. Ich halte mich auf Grund derartiger Analysen für berechtigt zu behaupten, dass die Fresenius-Babo'sche Methode selbst in der Verbesserung von Sonnenschein-Jeserich und ausgeführt in dem von Baumert empfohlenen geschlossenen Gefässe (statt in offener Schale) als solche, für sich allein zum quantitativen Nachweis des Eisens im uneingedampften Harne nicht verwendet werden kann, weil die Zerstörung der organischen Substanzen des Harnes eine nicht vollkommene ist. Diese Unvollkommenheit der Zerstörung des Harnes wird bewiesen erstens durch das Entweichen empyreumatischer Stoffe beim Erhitzen des nach vieltägiger Zerstörung und Fällung mit NH_3 und $(NH_4)_2S$ sich ergebenden eingedampften Filtrates, zweitens durch die beim Verbrennen des Filtrates sich bildende Kohle, sowie endlich drittens durch den Eisengehalt dieser Kohle.

Ob das in Rede stehende Verfahren für den eingedampften Harn brauchbar ist oder nicht, habe ich nicht weiter untersucht; es unterliegt wohl keinem Zweifel, dass es um so brauchbarer wird, je mehr man das Harnwasser beseitigt. Jedenfalls dürfte es viele Chemiker geben, welche von vornherein annehmen, dass die organischen Harnbestandtheile sich durch das so sehr energisch wirkende Chlorzerstörungsverfahren auch bei grosser Verdünnung schnell und sicher zerstören lassen. Die Unrichtigkeit dieser Ansicht nachzuweisen ist der Zweck obiger Mittheilung, die nicht etwa nur für Eisen Gültigkeit hat.

VIII. Einige Analysen verschiedener Harne.

Nachdem ich die von mir angewendete Untersuchsungsmethode des Harnes beschrieben habe, will ich jetzt einige Versuche selbst folgen lassen. Zunächst möchte ich bemerken, dass ich bei zahlreichen Versuchen zum Zwecke der Feststellung des Eisengehaltes des normalen Menschenharnes im Grossen und Ganzen ziemlich genau übereinstimmende Werthe und zwar etwa 1,0 mg Fe pro 24 Stunden erhalten habe. Weiter unten werde ich auch Versuche folgen lassen, welche sich mit der Bestimmung des Eisens im pathologischen Menschenharne befassen.

Um Wiederholungen zu vermeiden, gebe ich nur die ersten Versuche in extenso wieder.

Versuch 3, ausgeführt an einem kräftigen und gesunden, 25jährigen Individuum, ohne gleichmässige Diät, d. h. unter gewöhnlichen Lebensverhältnissen.

Analyse 1 (10. IV. 1890).

930 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,024 spec. Gewicht:

Titre = 0,8911 mg Fe pro ccm.
Verbraucht = 2,1 ccm — 0,2 ccm.
= 1,9 ccm.

Zn = 2,10 g, enthält
= 0,4997 mg Fe.
So viel Eisen ist also in die Analyse mit dem Zn eingeführt.

1,9 × 0,8911 = 1,69309 mg Fe.
Davon sind abzuziehen 0,4997 „ „
Als Rest ergiebt sich 1,193 „ „

1,193 mg Fe waren also im 24stündigen Harne.

Analyse 2 (12. IV. 1890).

2110 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,011 spec. Gewicht:

Titre = 0,8911 mg Fe.
Verbraucht = 1,95 ccm — 0,2 ccm.
= 1,75 ccm.

Zn = 1,81 g, enthält
= 0,43074 mg Fe.

x = 1,5604 — 0,4307 = 1,130 mg Fe.

Analyse 3 (13. IV. 1890).

1215 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,016 spec. Gewicht:

Titre = 0,8911 mg Fe.
Verbraucht = 2,05 ccm — 0,2 ccm.
= 1,85 ccm.

Zn = 1,95 g, enthält
= 0,42334 mg Fe.

x = 1,6495 — 0,4233 = 1,226 mg Fe.

Analyse 4 (14. IV. 1891).

1300 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,0165 spec. Gewicht:

Titre = 0,8911 mg Fe.
Verbraucht = 1,75 ccm — 0,2 ccm.
= 1,55 ccm.

Zn = 1,20 g, enthält
0,2856 mg Fe.

x = 1,3922 — 0,2856 = 1,107 mg Fe.

Versuch 4, an einem kräftigen, gesunden, 26jährigen Individuum ausgeführt. — Keine besondere Diät. Der Harn wurde 3mal 24 Stunden lang gesammelt und auf ein Mal verarbeitet.

3520 ccm Harn von 1,016 spec. Gewicht:

Titre = 0,6565 mg Fe.
Verbraucht = 5,7 ccm — 0,2 ccm.
= 5,5 ccm.

Zn = 3,15 g, enthält
0,74961 mg Fe.

x = 3,6107 — 0,7496 = 2,861 mg Fe pro 72 Stunden.
Durch 3 dividirt erhält man pro 24 Stunden 0,954 mg Fe.

Versuch 5, an einem gesunden, jugendlichen Individuum ausgeführt; der Harn wird 2 Tage lang gesammelt: 1315 ccm von 1,018 spec. Gewicht und 1100 ccm von 1,0215 spec. Gewicht, vereinigt und auf ein Mal verarbeitet.

2415 ccm Harn:

Titre = 0,9125 mg Fe.
Verbraucht = 2,4 ccm — 0,2 ccm.
= 2,2 ccm.

Zn = 2,27 g, enthält
0,51075 mg Fe.

x = 2,0075 — 0,5107 = 1,4968 mg Fe pro 48 Stunden.
Pro 24 Stunden ist die Fe-Menge = 0,748 mg Fe.

Versuch 6. 1695 ccm Harn von 1,010 spec. Gewicht pro 24 Stunden von einem kräftigen Manne:

Titre = 0,9125 mg Fe.
Verbraucht = 2,1 ccm — 0,1 ccm.
= 2,0 ccm.

Zn = 1,5 g, enthält
0,3375 mg Fe.

x = 1,8250 — 0,3375 = 1,487 mg Fe.

Versuch 7, an einem gesunden, jugendlichen Individuum ausgeführt:

Analyse 1.

1650 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,017 spec. Gewicht:

Titre = 0,9125 mg Fe.	Zn = 0,92 g, enthält
Verbraucht = 0,9 ccm — 0,1 ccm.	0,218 mg Fe.
= 0,8 ccm.	

x = 0,730 — 0.218 = 0,512 mg Fe.

Analyse 2.

1770 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,015 spec. Gewicht:

Titre = 0,9125 mg Fe.	Zn = 1,0 g, enthält
Verbraucht = 1,2 ccm — 0,1 ccm.	0,237 mg Fe.
= 1,1 ccm.	

x = 1,004 — 0,237 = 0,767 mg Fe.

Wie aus diesen Versuchen, die an gesunden Personen (hiesigen Commilitonen) bei ihrer gewöhnlichen Lebensweise angestellt wurden, ersichtlich ist, schwanken die pro 24 Stunden ausgeschiedenen Eisenmengen des Harnes normaler Menschen in ziemlich engen Grenzen, nämlich zwischen 0,5 mg Fe und 1,5 mg Fe; die meisten betragen etwa 1 mg Fe. Wir werden in zwei weiteren Arbeiten dieses Bändchens sehen, dass diese Werthe in der That richtig sind.

Nachdem ich nun auf diese Weise die durch den normalen menschlichen Harn ausgeschiedenen Eisenmengen genügend festgestellt zu haben glaubte, ging ich zu Untersuchung des pathologischen Menschenharnes auf seinen Eisengehalt über, da die Literatur von solchen Analysen nur wenige aufzuweisen hat. Gewissermassen als Uebergang dazu diene die Untersuchung des Hungerharns.

Zunächst drängte sich mir nämlich die Frage auf: wie wird es sich mit der so wie so schon so spärlichen Eisenausscheidung im Harn bei einem hungernden Menschen verhalten? Wird sie etwa auf Null herabgehen? Bei den beiden vielbesprochenen modernen „Hungermenschen“ scheint man diese interessante Frage auffallender Weise unbeantwortet gelassen zu haben.

Die erste Gelegenheit, die sich mir zur Beantwortung derselben bot, war ein abstinirender Patient der hiesigen psychiatrischen Klinik, der an Abulie litt und keine Spur von Nahrung oder Trank zu sich nahm.

Versuch 8, am eben bezeichneten Patienten.

Es wird vom 3. und 4. Tage der völligen Abstinenz der Gesammtharn gesammelt. Er beträgt 1075 ccm; er wird verascht und titrirt. Es ergiebt sich 0,784 mg Fe pro 48 Stunden.

Eine vorher ausgeführte Bestimmung mittelst der colorimetrischen Methode ergab einen Werth von 0,547 mg Fe pro 48 Stunden.

Pro 24 Stunden berechnet, beträgt somit die Eisenausscheidung des Hungernden im Harn 0,392 mg Fe. Bei längerem Hungern nimmt sie, wie ich vielleicht in einer späteren Publication zeigen werde, wieder zu, offenbar, weil dann ein massenhafter Untergang von rothen Blutkörperchen eintritt.

Versuch 9, an einem hochgradig icterischen, 45 Jahre alten Patienten ausgeführt, der an Carcinoma hepatis litt. Intensive icterische Verfärbung der Conjunctiva und der Hautdecken. Der Harn intensiv grün-schwarz, in dickeren Schichten geradezu tintenschwarz.

Analyse 1.

660 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,023 spec. Gewicht werden verascht und die Fe-Menge colorimetrisch bestimmt; sie beträgt 0,720 mg Fe.

Analyse 2.

1540 ccm Harn pro 48 Stunden von 1,023 spec. Gewicht werden verascht und die Fe-Menge colorimetrisch bestimmt; sie beträgt 1,912 mg Fe.

Die gemeinschaftliche Controlle der Werthe dieser beiden Analysen (in Summa 2,632 mg Fe) mittelst der Maassanalyse ergiebt 3,632 mg Fe. Somit ist der wahre Fe-Gehalt für die Analyse 1 [x : 3,632 = 0,720 : 2,632] annähernd gleich 0,994 mg Fe pro 24 Stunden und für die Analyse 2 [x : 3,632 = 1,912 : 2,632] gleich 2,638 mg Fe pro 48 Stunden, d. h. pro 24 Stunden berechnet, ist die Fe-Menge in der Analyse 2 gleich 1,319 mg Fe. Der Durchschnitt beider Analysen ergiebt nach der Massanalyse 1,156 mg Fe.

Der Durchschnitt von Analyse 1 und 2 ergiebt 0,938 mg Fe. In Worten ausgedrückt heisst dies: bei schwerem Icterus kann die Eisenausscheidung im Harn normale Werthe ergeben. Offenbar handelt es sich hier um einen Fall von Stauungsicterus, d. h. um Verlegung eines Gallengangs durch einen carcinomatösen Knoten. Bei Icterus in Folge massenhafter Umbildung von Blutfarbstoff in Gallenfarbstoff dürfte die Eisenmenge des Harns vermuthlich sehr beträchtlich gesteigert sein.

Versuch 10, an einem an Nephritis interstitialis seit Jahren leidenden Manne ausgeführt; der Harn ist blass, von geringem spec. Gewicht und enthält etwa 0,8% Eiweiss.

Analyse 1.

2390 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,011 spec. Gewicht werden verascht und die Fe-Menge titrimetrisch bestimmt; sie beträgt 1,524 mg Fe.

Analyse 2.

2155 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,011 spec. Gewicht werden verascht und die Fe-Menge titrimetrisch bestimmt; sie beträgt 1,083 mg Fe.

Der Durchschnitt beider Analysen ergiebt 1,303 mg Fe.

Das Ergebniss dieses Versuches in Worten ausgedrückt lautet: bei interstitieller Nephritis kann die Eisenausscheidung im Harn normal oder höchstens spurweise erhöht sein.

Versuch 11, an einem anderen Patienten mit parenchymatöser Nephritis ausgeführt; der Harn ist etwas trübe und sehr eiweissreich. 1700 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,017 spec. Gewicht werden verascht und titrirt; die Fe-Menge beträgt 2,030 mg Fe.

Diese Analyse beweist, dass bei der parenchymatösen Nephritis zu einer Zeit, wo der Harn sehr reich an Eiweiss und durch morphotische Elemente getrübt ist, die Eisenausscheidung durch den Harn um 100 % gesteigert sein kann.

Versuch 12, an einer jugendlichen, an Diabetes mellitus leidenden Patientin ausgeführt; Patientin bekommt ausschliesslich Fleischnahrung. Der Harn ist sehr zuckerreich. 2510 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,029 spec. Gewicht, verascht und titrirt, ergaben 2,158 mg Fe.

Zwei weitere Analysen misslangen, weil die Eintrocknung und Verarbeitung des diabetischen Harns ungemein schwierig ist. Immerhin zeugt auch schon diese eine Analyse, dass bei der Zuckerharnruhr die pro Tag ausgeschiedenen Eisenmengen so bedeutend erhöht sind, dass die für parenchymatöse Nephritis von mir gefundenen Werthe noch übertroffen werden.

Versuch 13, an einer an Pneumonia crouposa leidenden, 32jährigen Frau ausgeführt. Hohes Fieber. Der Harn sieht röthlich aus und enthält geringe Spuren von Eiweiss.

Analyse 1.

690 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,020 spec. Gewicht werden verascht und titrirt; die Fe-Menge beträgt 0,558 mg Fe.

Analyse 2.

1200 ccm Harn pro 42 Stunden von 1,020 spec. Gewicht werden verascht und titrirt; die Fe-Menge beträgt 1,043 mg Fe; pro 24 Stunden ergiebt sich durch Berechnung 0,596 mg Fe.

Dieser Versuch zeigt, dass bei der croupösen Lungenentzündung die Eisenausscheidung durch den Harn nicht gesteigert, sondern entsprechend der geringen Nahrungsaufnahme vermindert ist.

Versuch 14, an einem 30jährigen Patienten mit hochgradiger Anämie ausgeführt. Klarer, wässriger Harn. Ursache der seit langer Zeit bestehenden Anämie unklar.

Analyse 1.

2120 ccm Harn pro 24 Stunden werden verascht und titrirt; Fe-Menge = 1,815 mg Fe.

Analyse 2.

1315 ccm Harn pro 24 Stunden werden verascht und colorimetrisch bestimmt; danach beträgt die Fe-Menge 0,932 mg; durch Titriren ergiebt sich 1,534 mg Fe.

Versuch 15, an einem an essentieller Anämie leidenden Manne ausgeführt. 1050 ccm pro 24 Stunden von 1,025 spec. Gewicht werden verascht und titrirt; es finden sich 2,341 mg Fe.

Versuch 16, an einem anderen, ebenfalls an perniciöser Anämie leidenden Manne ausgeführt.

Analyse 1.

1360 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,013 spec. Gewicht werden verascht und titrirt; Fe-Menge = 3,084 mg Fe.

Analyse 2.

1785 ccm Harn pro 24 Stunden von 1,012 spec. Gewicht verascht und titrirt; Fe-Menge = 2,378 mg Fe.

Der Durchschnitt beider Analysen beträgt 2,731 mg Fe.

Diese Versuche zeigen, dass bei der echten perniciösen Anämie die Ausscheidung von Eisen im Harn weit über 100 % gesteigert ist. Offenbar hängt diese Steigerung mit dem Schwund des Hämoglobins im Blute zusammen. Bei Anämien, welche auf Blutungen (nach aussen hin) beruhen, ist natürlich eher eine Abnahme des Eisengehaltes im Harn als eine Zunahme zu erwarten.

Versuch 17, an einer hochgradig anämischen Patientin ausgeführt. Die spätere Autopsie hat als Ursache des in vita oft auftretenden Blutbrechens und der Anämie Magenblutungen in Folge eines Ulcus ventriculi erwiesen.

— Die im Nachstehenden angegebenen Harnmengen entsprechen nicht vollkommen den 24stündigen Mengen, da die Patientin in Folge Benommenseins einen geringen Theil des Urins unter sich gehen liess.

Analyse 1.

930 ccm Harn von 1,010 spec. Gewicht verascht und titrirt; die Fe-Menge = 0,755 mg Fe.

Analyse 2.

840 ccm Harn von 1,019 spec. Gewicht verascht und titrirt; die Fe-Menge = 0,567 mg Fe.

Diese Analysen zeigen, dass in der That bei Blutungsanämie die Eisenmengen des Harnes nicht vermehrt, sondern eher vermindert sind.

Versuch 18, an einem anämischen Patienten ausgeführt, welchem 2 Mal je 7 mg Fe in Form von Ferrum citricum oxydatum subcutan injicirt werden.

Analyse 1 (5. II. 1890).

920 ccm Harn pro 24 Stunden vom Tage vor der Injection werden verascht und colorimetrisch bestimmt; die Fe-Menge beträgt danach 0,828 mg Fe. Die Titrirmethode ergiebt einen Werth von 1,240 mg Fe.

Analyse 2 (7. II. 1890).

Am 6. Februar 1890 wird dem Patienten zum ersten Male 0,007 Fe in Form von Ferrum citr. oxydat. injicirt. Im Laufe von 24 Stunden nach der Injection werden 1260 ccm Harn gesammelt. Nach Zusatz von Schwefelammonium entsteht im Reagensglase ein Niederschlag, welcher sich nach einigen Stunden grünlich verfärbt. Es war also offenbar unorganisches oder nur locker organisch gebundenes Eisen im Harn enthalten, während an den vorhergehenden Tagen dies natürlich nicht der Fall gewesen war. Aus diesem Grunde suchte ich diese nach der Injection in den Harn gelangte Fe-Menge von der dem Harne normaliter zukommenden zu trennen und jede von beiden für sich allein zu bestimmen. Zu diesem Zwecke habe ich den Harn auf dem Wasserbade eingeengt, Schwefelammonium im Ueberschusse zugesetzt, 24 Stunden stehen gelassen, filtrirt und nun Niederschlag und Filtrat besonders untersucht.

1) Niederschlag sammt Filter verascht und colorimetrisch bestimmt enthält 0,578 mg Fe; die Titrirmethode ergiebt einen Werth von 1,195 mg Fe.

2) Das Filtrat eingedampft, verascht und colorimetrisch bestimmt enthält 0,408 mg Fe; die Titrirmethode ergiebt einen Werth von 0,902 mg Fe.

Analyse 3 (8. II. 1890).

Am 7. Februar 1890 abermalige Injection von 0,007 Fe (als Ferrum citr. oxyd.). Pro 24 Stunden werden 1745 ccm Harn gesammelt und wie in Analyse 2 behandelt.

1) Niederschlag enthält
colorimetrisch: 0,846 mg Fe.
titrimetrisch: 1,284 mg Fe.

2) Filtrat enthält
colorimetrisch: 0,705 mg Fe.
titrimetrisch: 1,052 mg Fe.

Analyse 4 (9. II. 1890).

Keine Fe-Injection. 1575 ccm Harn pro 24 Stunden; behandelt wie in Analyse 2.

1) Niederschlag enthält
colorimetrisch: 0,530 mg Fe.
titrimetrisch: 1,235 mg Fe.

2) Filtrat enthält
colorimetrisch: 0,824 mg Fe.
titrimetrisch: 1,234 mg Fe.

Analyse 5 (10. II. 1890).

Keine Fe-Injection. 1435 ccm Harn pro 24 Stunden; behandelt wie in Analyse 2.

1) Niederschlag enthält
colorimetrisch: 0,583 mg Fe.
titrimetrisch: 1,215 mg Fe.

2) Filtrat enthält
colorimetrisch: 0,715 mg Fe.
titrimetrisch: 1,680 mg Fe.

Analyse 6 (12. II. 1890).

Keine Fe-Injection. 2200 ccm Harn (pro 40 Stunden) behandelt wie in der Analyse 2.

1) Niederschlag pro 40 Stunden enthält colorimetrisch bestimmt: 0,970 mg Fe. Titrimetrisch wäre die Fe-Menge auf: 1,63 mg Fe anzuschlagen, da $x : 4{,}276 = 0{,}970 : 2{,}548$; $x = 1{,}63$.

2) Filtrat pro 40 Stunden enthält colorimetrisch bestimmt: 1,578 mg Fe. Titrimetrisch berechnet sich die Fe-Menge auf 2,65 mg Fe, da $x : 4{,}276 = 1{,}578 : 2{,}548$; $x = 2{,}65$. In dieser Analyse wurden nämlich die Werthe der colorimetrischen Methode nicht einzeln durch die Titrirmethode controllirt, sondern gemeinschaftlich; der für die Summe erhaltene Werth war = 4,276 mg Fe.

Somit wäre der Fe-Gehalt des Niederschlages pro 24 Stunden $= \frac{1.63 \times 24}{40}$ $= 0{,}980$ mg Fe und der des Filtrats $= \frac{2{,}65 \times 24}{40} = 1{,}590$ mg Fe.

Analyse 7 (13. II. 1890).

Da die mit Schwefelammonium vorgenommene Prüfung keinen grünlichen Niederschlag mehr ergeben hatte, so werden die pro 24 Stunden gesammelten 1230 ccm Harn direct verascht; colorimetrisch bestimmt ist die Fe-Menge = 0,678 mg Fe, und titrimetrisch = 0,988 mg Fe.

Addirt man die in den abfiltrirten und veraschten Niederschlägen enthaltenen Fe-Mengen der letzten Versuchsreihe (Versuch 18) zusammen, und zwar nur die durch die Titrirmethode gewonnenen Werthe, weil sie viel genauer und zuverlässiger sind als die colorimetrischen, so erhält man als Summe = 6,559, resp. wenn wir die für 40 Stunden gefundene Menge auf zwei ganze Tage umrechnen, 6,909 mg Fe. Ob diese Fe-Menge nur aus dem subcutan injicirten Eisen stammt, oder ob ein minimaler Theil von ihr dem Harne selbst angehörte, d. h. z. B. den Epithelien und anderen morphotischen Elementen, und nur beim Fällen mitgefällt resp. mitgerissen und abfiltrirt wurde, war natürlich vor der Hand nicht zu entscheiden und soll weiter unten noch besprochen werden. Dass aber dieser Theil ein sehr geringer sein muss, wird jedem aufmerksamen Leser dieser Versuche wohl schon von vornherein klar sein. Derselbe beträgt, wie die weiter unten folgenden Versuche zeigen werden, und wie ich hier, um den Versuch verständlich zu machen, voraus bemerken will, etwa den 7.—8. Theil des normalen organisch festgebundenen Harneisens. Wie aus der nachstehenden Tabelle ersichtlich ist, beträgt der achte Theil des während der 8 Versuchstage ausgeschiedenen normalen, organisch festgebunden Eisens $\frac{10{,}276}{8} = 1{,}284$ mg Fe. Rechnen wir dies von der Summe des aus dem Harn direct fällbaren Eisens ab, so erhalten wir $6{,}909 - 1{,}274 = 5{,}625$ mg unorganisches, auf die Einspritzung zu beziehendes Eisen.

Datum.	Normales, organisch fest gebundenes Eisen.	Unorganisches Eisen + mechanisch mit niedergerissenes.	Bemerkungen.
5. II.	1.240 mg Fe	0	
7. II.	0,902 „ „	1,195 mg Fe	Am 6. und 7. II. je 7 mg Fe subcutan injicirt.
8. II.	1,052 „ „	1,284 „ „	
9. II.	1,234 „ „	1,235 „ „	
10. II.	1,680 „ „	1,215 „ „	
11. II.	1,590 „ „	0,980 „ „	Berechnet pro 2mal 24 Stunden aus der für 40 Stunden gefundenen Menge.
12. II.	1,590 „ „	0,980 „ „	
13. II.	0,988 „ „	0	
Summe für 8 Tage	10,276	6,909	

Von den subcutan eingespritzten 14 mg Fe sind also 5,625 mg = 40,18 % im Harn unverändert, d. h. ohne in organische feste Bindung eingegangen zu sein im Harn, wieder ausgeschieden worden. Nun hat Prof. Kobert schon 1883 darauf hingewiesen, dass subcutan eingespritztes Eisen bei Thieren die Niere reizt; diesem Ausspruch ist, was Menschen anlangt, von Glävecke widersprochen worden. Meine Versuche zeigen jedoch, dass die Befürchtung Kobert's, es möchte das eingespritzte Eisen selbst bei Verwendung ganz geringer Mengen ungebunden, d. h. in einer der Niere sehr gefährlichen Form zur Ausscheidung gelangen, in der That richtig ist. Ich muss mich daher durchaus der Ansicht Prof. Kobert's anschliessen, dass die Subcutaninjectionen des von Hans Meyer zuerst und zwar für Thiere benutzten citronensauren Eisenoxyddoppelsalzes dem Menschen vielleicht mehr schaden als nützen und unter allen Umständen mit grösster Vorsicht, d. h. selten und in sehr kleinen Dosen auszuführen sind. Ob es auch nur ein einziges Eisenpräparat giebt, welches diese Gefahr nicht mit sich bringt, ist mir zweifelhaft.

Ich habe vorhin angedeutet, dass auch im normalen Menschenharne ein, wenn auch recht kleiner, so doch immerhin nachweisbarer Theil des Eisens durch Schwefelammonium zwar nicht grün-schwarz gefärbt, aber doch niedergerissen wird und also scheinbar im Sinne der Chemie fällbar ist. Die Erklärung dieses scheinbaren Widerspruches liegt darin, dass der Harn stets suspendirte Epithelzellen aus der Blase etc. enthält, die natürlich eisenhaltig sind. Um diese Frage experimentell zu entscheiden und das Verhältniss der Fe-Mengen des eigentlichen, d. h. des filtrirten Harnes zu denjenigen der in ihm stets vorhandenen morphotischen Elemente zu ermitteln — wenn sich die letzteren überhaupt als constant eisenhaltig erweisen sollten — habe ich die folgenden Versuche ausgeführt. Ich habe meinen Zweck in der Weise am Besten zu erreichen geglaubt, dass der Harn nicht direct filtrirt wurde, weil dabei ja etwas von seinen feinen mikroskopischen Elementen durch die Filterporen hindurch schlüpfen könnte, sondern dass ich ihn mit Ammoniak bis zur alkalischen Reaction ver-

setzte und abstehen liess. Der bei alkalischer Reaction entstehende mächtige Phosphatniederschlag reisst natürlich Alles, was von morphotischen Elementen suspendirt ist, quantitativ mit nieder; die über dem abgesetzten Niederschlage stehende klare Flüssigkeit wird decantirt und filtrirt, worauf auch der Rückstand selbst auf's Filter gebracht und gewaschen wird. Die Phosphate können nachträglich durch Lösen auf dem Filter mit verdünnter Schwefelsäure wieder entfernt werden, und es bleiben dann bloss die morphotischen Harnelemente zurück; doch ist das Ergebniss der Analyse ganz dasselbe, ob man die Phosphate mit verascht oder nicht.

Nach Veraschen des Rückstandes sammt Filter (natürlich ein aschefreies, mit Salzsäure ausgezogenes Filter) erweist sich die Asche stets eisenhaltig; die vorhandene Fe-Menge ist jedoch stets so gering, dass sie fast in den Fehlergrenzen der titrimetrischen Methode liegt und infolgedessen durch die letztere nicht genau bestimmt werden kann; aus diesem Grunde habe ich mich der colorimetrischen Methode bedient, um mir eine annähernde Vorstellung von ihrer Grösse zu verschaffen. Die diesbezüglichen Analysen sind folgende:

Versuch 19, ausgeführt am Harn von durchaus gesunden Personen nach der eben besprochenen Methode.

Analyse 1.

1640 ccm Gesammtharn pro 24 Stunden, von einem gesunden, kräftigen Manne.

1) Rückstand sammt Filter verascht und colorimetrisch bestimmt, enthält 0,113 mg Fe.

2) Filtrat des Harns eingedampft etc., verascht, colorimetrisch bestimmt, enthält 0,822 mg Fe.

Wenn wir annehmen, dass sich in dieser Analyse die Werthe der colorimetrischen Bestimmungsweise zu denen der massanalytischen wie ungefähr 2 zu 3 verhalten, bekommen wir den wahren Fe-Gehalt für die morphotischen Elemente des Harns = 0,17 mg Fe und für den von ihnen befreiten Harn = 1,23 mg Fe.

Analyse 2.

1 Liter heller Tagesharn von einem gesunden Individuum.

1) Rückstand sammt Filter verascht, colorimetrisch bestimmt, ergiebt 0,032 mg Fe; also in Wirklichkeit vorhanden 0,05 mg Fe.

2) Filtrat des Harns, verascht, colorimetrisch bestimmt, ergiebt 0,134 mg Fe; also in Wirklichkeit vorhanden 0,23 mg Fe.

Analyse 3.

1265 ccm heller Tagesharn von mehreren gesunden Personen gesammelt.

1) Rückstand sammt Filter verascht und colorimetrisch bestimmt, ergiebt 0,027 mg Fe; also in Wirklichkeit vorhanden 0,04 mg Fe.

2) Filtrat des Harns verascht und colorimetrisch bestimmt, ergiebt 0,116 mg Fe, also in Wirklichkeit vorhanden 0,17 mg Fe.

Analyse 4.

1695 ccm normaler Gesammtharn von 1,018 spec. Gewicht pro 28 Stunden von einem gesunden Individuum.

1) Rückstand sammt Filter verascht und colorimetrisch bestimmt, ergiebt 0,159 mg Fe.

2) Filtrat des Harns verascht und colorimetrisch bestimmt, ergiebt 1,300 mg Fe. — Beide Portionen vereinigt ergeben also = 1,459 mg Fe; die wahre, durch Titration controllirte Menge betrug dagegen 2,145 mg Fe.

Somit betrug der wahre Fe-Gehalt der morphotischen Harnelemente in dieser Analyse 0,23 mg Fe und der des Harnfiltrates 1,91 mg Fe.

Die Ergebnisse dieses Versuches lassen sich am besten ersehen, wenn man die Zahlen, absolut und procentisch umgerechnet, in eine Tabelle einträgt und dabei die beiden Analysen für Gesammtharn zusammenstellt.

Tabelle über die Vertheilung des Eisens im normalen Menschenharn.

Nummer der Analyse.	Morphotisches Eisen		Gelöstes Eisen		Gesammteisen	Bemerkungen über die Menge und Art des Harns.
	in mg	in Proc.	in mg	in Proc.	in mg	
1.	0,17	12,24	1,23	87,86	1,40	Gesammtharn von 24 Stunden.
4.	0,23	10,71	1,91	89,29	2,14	Gesammtharn von 28 Stunden.
2.	0,05	17,86	0,23	82,14	0,28	1000 ccm Tagesharn.
3.	0,04	19,05	0,17	80,95	0,21	1265 ccm Tagesharn.
Durchschnitt von 1 und 4		11,42		88,58		Gesammtharn (einschliesslich der Nacht).
Durchschnitt von 2 und 3		18,45		81,55		Tagesharn (mit Ausschluss der Nacht).

Aus dieser Tabelle ergiebt sich

1) dass der Nachtharn bedeutend eisenreicher ist als der Tagesharn;

2) dass das in morphotischer Form im Gesammtharn ausgeschiedene Eisen etwas über 11 %, d. h. den 7.—8. Theil des Gesammtharneisens ausmacht.

Als die vorliegenden Untersuchungen, die ich im Jahre 1889 begonnen und 1890 völlig abgeschlossen habe, bereits zum Druck vorbereitet dalagen, erschien in der Zeitschrift für physiologische Chemie (Bd. **15**, 1891, Heft 2) eine Mittheilung von C. A. Socin: „In welcher Form wird das Eisen resorbirt?“ in welcher sich auf S. 91 folgender uns hier interessirender Ausspruch findet: „Nach meinen Untersuchungen, die an filtrirtem Harne angestellt sind (filtrirt muss der Harn werden, weil stets eisenhaltige Epithelzellen darin enthalten sind), enthält der normale Harn bei gewöhnlicher Nahrung meistens Spuren von Eisen; von einer quantitativen Bestimmung dieser Mengen kann aber keine Rede sein, es sind stets nur qualitativ nachweisbare Spuren. Es scheint, dass diese geringen Mengen von Zeit zu Zeit fehlen können, und so wird wahrscheinlich die Meinung, dass kein Eisen im Harn enthalten ist, entstanden sein.“

Dass von einer quantitativen Eisenbestimmung der Harnasche keine Rede sein kann, ist in gewissem Sinne auch meine Meinung, nämlich wenn man sich der Gewichtsanalyse bedient. Ganz anders liegt aber die Sache, wenn man mit allen von mir besprochenen erforderlichen Cautelen die Titrirmethode anwendet. Dieselbe erwies sich bei meinen Versuchen als durchaus brauchbar. Wie aus den vorgeführten Protokollen ersichtlich ist, habe ich das Eisen in keinem einzigen normalen oder pathologischen Harne vermisst und habe es stets, natürlich bei der Verarbeitung genügend grosser, d. h. mindestens

24stündiger Harnmengen, auch quantitativ bestimmen können. Wir kommen übrigens auf diesen Punkt in den folgenden Arbeiten dieses Bändchens von Kumberg und Busch noch mehrfach zurück. Dass die älteren Autoren, wie Becquerel und Lehmann, die Anwesenheit des Eisens im Harne in der Mehrzahl der Fälle vermisst haben, mag an verschiedenen Umständen gelegen haben: theilweise an der Insufficienz der Methode, theilweise aber auch daran, dass sie die zu erwartenden Eisenmengen bedeutend überschätzten und daher nicht genügend grosse Mengen von Harn zu der Untersuchung verwendet haben. Das Vorkommen des Eisens im Harne darf im Gegensatz zu Socin und seinem Lehrer Bunge durchaus nicht als etwas Zufälliges, was ab und zu verschwinden und nach einiger Zeit wiederum auftreten kann, angesehen werden, sondern die Eisenausscheidung durch den Harn ist beim Menschen, beim Hund, der Katze etc. eine constante Erscheinung, die offenbar mit den Stoffwechselprocessen des thierischen Organismus im engsten Zusammenhange steht. Ja, ich habe sogar Grund zu behaupten, dass Socin beim Veraschen der von ihm verarbeiteten Harnmengen (3 resp. 5 l) das Eisen derselben sogar quantitativ hätte nachweisen können; ja er würde es sogar selbst dann haben ausführen können, wenn er seine Versuchshunde nicht mit Eidottern gefüttert, sondern während der Versuchszeit hätte hungern lassen. Dies beweist einerseits die Angabe so classischer Autoren, wie Fr. Bidder und C. Schmidt[1]), die im täglichen Harn einer hungernden Katze 1,4—1,7 mg Fe gefunden haben; andererseits sprechen dafür die zwei oben angeführten Analysen, die von mir am Harne eines Geisteskranken bei völliger Abstinenz ausgeführt wurden. Die Behauptung Socin's, dass der filtrirte Harn keine quantitativ nachweisbaren Eisenmengen enthält, scheint mir um so unberechtigter zu sein, da Socin ja keine einzige Analyse der Harnepithelien, resp. des nicht filtrirten Harnes anführt, die uns ein auch nur annäherndes Verhältniss der Eisenmenge der Harnepithelien zu der des epithelfreien Harnes zeigt.

Dieses Verhältniss ist, wie wir schon besprochen haben, annähernd gleich wie 1 zu 7—8, und die in morphotischen Elementen enthaltene Eisenmenge beträgt im Durchschnittsharn des gesunden Menschen pro 24 Stunden etwa 0,17—0,20 mg Fe. Wenn wir jetzt auf Versuch 18 zurückkommen, so ersehen wir also, dass die in den veraschten Niederschlägen enthaltene Eisenmenge von 6,559 mg Fe in der That nicht völlig aus dem subcutan injicirten Eisen stammt, sondern dass ein Theil von ihr den mit niedergerissenen morphotischen Elementen des Harnes angehört; dieser Theil ist, pro Tag berechnet, annähernd auf 0,2 mg Fe anzuschlagen. Somit sind von den subcutan injicirten 14 mg Fe, wie ich schon S. 63 berechnet habe, 5,6 mg Fe durch den Harn ausgeschieden worden. Was nun das Schicksal der übrigen 8—9 mg Fe anlangt, so war es zur Zeit, als die vorliegenden Untersuchungen angestellt wurden, noch völlig dunkel; durch neuerdings erschienene Arbeiten von Jacobj, Gottlieb und Stender aber, die weiter hinten in diesem Bändchen Berücksichtigung finden werden, sind Beweise erbracht worden, dass sich

[1]) Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel. Mitau und Leipzig, 1852, p. 411.

subcutan oder intravenös injicirtes Eisen zum Theil in der Leber aufspeichert und zum Theil durch den Darm nach aussen entleert. Wir müssen also drei Portionen des eingespritzten Eisens unterscheiden, von denen die im Harn auftretende nur eine ist. Ueber das Fehlen von 8—9 mg des eingespritzten Eisens können wir uns daher nicht wundern.

Ich habe jetzt noch über den Eisengehalt der morphotischen Harnbestandtheile zu sprechen. Wie bekannt, ist die Substanz der Epithelien, um die es sich hier ja nur handeln kann, an sich eisenfrei. Durch die schönen Untersuchungen von Schneider, die uns am Schluss dieses Bändchens noch beschäftigen werden, wissen wir aber, dass bei vielen niederen Thieren das verbrauchte oder überschüssige Eisen des Organismus an die demnächst zur Abstossung gelangenden Epithelzellen der Oberhaut abgegeben wird. Bei höheren Thieren und beim Menschen ist die Oberhaut nicht mehr in demselben Grade Abscheidungsorgan wie bei niederen Thieren; daher wird hier das Eisen an die Epithelzellen der inneren Körperoberfläche, d. h. an die des Darmes und der Harnwege abgegeben und gelangt mit diesen zur Abscheidung. So erklärt es sich, dass Bidder und Schmidt die Darmepithelien der hungernden Katze eisenreicher fanden als selbst das Hämoglobin; so erklärt es sich auch, dass die kaum wahrnehmbaren Epithelien des normalen Harnes pro Tag 0,2 mg Eisen enthalten. Könnte man dieselben wägen und ihren Procentgehalt an Eisen bestimmen, so würde derselbe sicher eben so hoch ausfallen, als ihn Bidder und Schmidt bei den Darmepithelien der Katze fanden.

Im Anschluss an die eben angeführten Erörterungen gebe ich noch einen Versuch, welcher zum Zweck der Controlle einer Angabe von Kunkel[1]) ausgeführt wurde, wonach beim Fällen der Harnsäure aus dem angesäuerten Harn ein Farbstoff mitgerissen wird, welcher an sich eisenhaltig ist, oder wenigstens relativ viel vom Eisen des Harnes in sich einschliesst.

Versuch 20. 1 Liter frischer Tagesharn von mehreren gesunden Personen gesammelt, von 1,016 spec. Gewicht wird unfiltrirt mit chemisch reiner Salzsäure bis zur stark sauren Reaction versetzt, 24 Stunden stehen gelassen und filtrirt:

1) Das Filter mit dem darauf befindlichen Niederschlag, bestehend aus den morphotischen Elementen des Harnes und aus den nicht gerade reichlichen braun-röthlichen Harnsäurekrystallen, wird versetzt und colorimetrisch bestimmt; es ergiebt sich 0,076 mg Fe.

2) Das Filtrat des Harns mit Na_2CO_3 bis zur alcalischen Reaction versetzt, eingedampft etc., verascht und colorimetrisch bestimmt, enthält 0,366 mg Fe.

Der Versuch wurde jetzt in ähnlicher Weise nur an grösseren Harnmengen mehrmals wiederholt, ergab aber analoge Resultate, d. h. das Eisen war im Harnsäurefiltrate kaum verringert. Auf Grund dieser Versuche habe ich davon Abstand nehmen müssen, die Angabe von Kunkel für den normalen Menschenharn zu bestätigen. Es ist vielmehr aus dem Vergleiche der Analysen von Versuch 20 mit denen von Versuch 19 ersichtlich, dass die gefundene Fe-Menge des Filter-

[1]) Kunkel: Sitzungsbericht der physic.-medic. Gesellschaft zu Würzburg. 1881, p. 69.

rückstandes im letzten Versuche nicht sowohl der Anwesenheit der Harnsäurekrystalle zuzuschreiben ist, sondern dass sie eher dem Fe-Gehalte der mit niedergerissenen morphotischen Harnelemente entspricht. Ich muss daraus schliessen, dass weder der Harnfarbstoff eisenhaltig ist, noch dass das Ausfällen der Harnsäure den Eisengehalt des Harnes anders ändert als dies jeder beliebige die morphotischen Elemente mit niederreissende Niederschlag es thut.

Als das Vorliegende bereits gedruckt war, hatte Prof. Kobert Gelegenheit, in Würzburg mit Prof. Kunkel persönlich Rücksprache zu nehmen. Bei dieser Gelegenheit erklärte Prof. Kunkel, dass er seine Versuche insofern fortgesetzt habe, dass er dem normalen Harn noch einen Ueberschuss von harnsauren Alkalien zusetzte und dann die darin enthaltene Harnsäure mit der Harnsäure des Harns gleichzeitig durch Ansäuern zum Ausfallen brachte. Da auch hierbei der entstehende Niederschlag nicht alles Eisen des Harns einschloss, so hat Prof. Kunkel die Meinung, dass man das Eisen des Harns mit Harnsäure völlig niederreissen könne, überhaupt aufgegeben. Somit stimmen also meine Versuche mit denen Kunkel's einigermassen überein.

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Kobert für seine Unterstützung meinen wärmsten Dank auszusprechen. Die Herren Professoren Unverricht, Kräpelin und Dehio bitte ich ebenfalls, meinen Dank dafür entgegenzunehmen, dass sie mir in überaus liebenswürdiger Weise das klinische Material zur Verfügung stellten.

III.

Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus.

Von

John Kumberg aus Jekaterinburg.

I. Literarische Uebersicht.

Die Frage über das Verhalten der Eisenresorption und -Ausscheidung aus dem Organismus bei innerlicher Zufuhr von Eisenpräparaten ist bis jetzt noch nicht in befriedigender Weise gelöst worden. Es liegen in der Litteratur nur wenige Arbeiten vor, die sich mit dieser für die klinische Medicin doch so hochwichtigen Frage beschäftigen, und auch diese stimmen, was die Ergebnisse betrifft, unter einander nicht überein, widersprechen sich im Gegentheil manchmal geradezu Punkt für Punkt.

Wie schon Tiedemann und Gmelin[1]) anführen, ist das Eisen im Harn in organischer Bindung enthalten, so dass die genannten Autoren es erst nach Veraschung des Harns nachweisen konnten. Diese Angabe ist später von anderen Untersuchern wiederholt bestätigt worden, z. B. von Claude Bernard[2]), A. Mayer[3]), Hamburger[4]) und Anderen. Ebenso ist es jetzt nach Damaskin als erwiesene Thatsache anzusehen, dass in jedem normalen Harn Eisen in quantitativ nachweisbarer Menge vorhanden ist.

Das Eisen, welches dem Körper nicht mehr von Nutzen ist, verlässt letzteren aber leider zum grössten Theil mit den Fäces und nur eine sehr geringe Menge wird mit dem Harn ausgeschieden.

---

[1]) Versuche über die Wege, auf welchen Substanzen aus dem Magen und Darmkanal ins Blut gelangen. Heidelberg 1820.

[2]) Expér. sur les manifest. chim. diverses des subst. introduits dans l'organisme. Arch. générales de Médecine. T. **16**, 1848.

[3]) A. Mayer, De ratione, qua ferrum mutetur in corpore. Inaug.-Diss. Dorpat 1850.

[4]) Hamburger, Prager Vierteljahrsschrift für prakt. Heilkunde. Bd. **130**, 1876, p. 147.

Eine dritte Portion endlich, welche bei nieder stehenderen Thieren (Amphibien etc.) von grösster Bedeutung, beim Menschen aber minimal ist und wohl zu vernachlässigende Spuren darstellt, wird mit der Epidermis etc. eliminirt. Die bei Analysirung der Fäces und des Harnes gefundenen Eisenwerthe können wir daher wohl bei physiologischen Versuchen als den Ausdruck für die Gesammtmenge des ausgeschiedenen Eisens betrachten, nur muss man in den Fäces die beiden Portionen des unresorbirt gebliebenen Nahrungseisens und des nach dem Darmkanal hin eliminirten Eisens wohl unterscheiden.

Vorliegende Arbeit hat nun den Zweck, unter Benutzung einer möglichst einwurfsfreien Methode, die Beeinflussung der Eisenausscheidung im Harn bei Zufuhr von Eisenpräparaten zu prüfen. Natürlich ist die Lösung dieser Aufgabe nur möglich, wenn vorher für die betreffende Versuchsperson die Menge des Eisens, welche ohne Eisenmedication im Harn abgeht, genau festgestellt wird.

Eisenresorption. Ueber das Schicksal des per os eingeführten Eisens sind die Ansichten der Autoren sehr getheilt.

Die Einen nehmen an, dass sowohl im Magen als auch im Darm eine gleiche Resorption stattfindet. Als solche Autoren nenne ich Scherpf[1]), Dietl[2]), Rossbach und Nothnagel[3]), endlich Harnack[4]). Diese Autoren gehen im Allgemeinen von der Annahme aus, dass sich auch unlösliche Eisenverbindungen im Magensaft lösen, dass im Magen die salzsaure Lösung direct resorbirt, im Darm dagegen das Eisen in Alkalialbuminat umgewandelt und als solches aufgenommen werde.

Andere Autoren verlegen den Hauptort der Resorption in den Magen und lassen im Darm nur eine sehr geringe Aufnahme stattfinden. Als solche sind Buchheim[5]) und Podwyssotzki[6]) zu nennen. 1891 ist ihnen auch Kunkel beigetreten. Nach der Ansicht von Podwyssotzki werden im Magen fast alle Ferro- und Ferrisalze, sowie auch das reine Oxydul und Oxyd selbst gelöst. In der oberen Hälfte des Darms werden dann die gelösten Eisensalze durch das Alkali des Darms zum grössten Theil wieder unlöslich; in der unteren Hälfte des Darms sind alle Eisenverbindungen wohl in unlöslichem Zustande. Soweit Podwyssotzki. Buchheim lehrte schon in den fünfziger Jahren, dass die im Magen gebildeten resorbirbaren Ferroalbuminate im Darm unter dem Einflusse der Alkalien Sauerstoff aufnehmen und in Ferrialbuminate übergehen, welche dann im weiteren Verlaufe wieder reducirt und schliesslich in Schwefeleisen umgewandelt würden.

Diesen beiden Gruppen von Autoren gegenüber steht eine dritte, deren Anhänger nur für das Nahrungseisen eine Resorption gelten

---

[1]) Scherpf, Ueber Resorption und Assimilation des Eisens. Inaug.-Diss. Würzburg 1878.

[2]) Dietl, Vierteljahrsschrift für die prakt. Heilkunde. Bd. 2, 1874. Wiener acad. Sitzungs-Ber. Bd. 71, Abth. 3, 1875, p. 420.

[3]) Nothnagel und Rossbach, Handbuch der Pharmakologie. 1885. Russisch.

[4]) Harnack, Lehrbuch der Arzneimittellehre. 1883.

[5]) Rud. Buchheim, Lehrbuch der Pharmakologie. Russisch. 1880.

[6]) Val. Podwyssotzki, Pharmakologie des Eisens. Wratsch 1885, Nr. 18, 19, 21 und Vorträge über Pharmakologie von Dybkowski, neu bearbeitet. Kiew 1885. Beides russisch.

lassen, für eingeführte Eisenpräparate dagegen eine solche in Abrede stellen. Hierher gehören Kletzinski[1]), Luton[2]), Bunge[3]) und Kobert[4]). Kletzinski untersuchte den Koth bei Eiseneingabe und fand in demselben alles eingeführte Eisen wieder. Luton ist der Ansicht, dass bei Eisenmedication nicht das Eisen von Wirkung ist, sondern die Säuren, in Verbindung mit welchen es eingeführt werde, und welche in statu nascendi ihre Wirkung äussern. Bunge fand im Eidotter das Eisen in einer an Phosphor reichen organischen Verbindung, aus welcher nach ihm das Hämoglobin gebildet wird. Eine Untersuchung vegetabilischer Nahrungsmittel liess ihn in diesen das Eisen ebenfalls in complicirter organischer Verbindung erkennen, und er nimmt daher an, dass nur in dieser Form das Eisen resorbirt und assimilirt werde. Auch Kobert tritt für die Resorbirbarkeit des organisch gebundenen Eisens der Nahrung ein. Von den Eisenpräparaten der Pharmakopöen nimmt er an, dass sie den Magendarmkanal unresorbirt passiren, wofern sie nicht in so grossen Dosen eingeführt werden, dass dabei eine Magendarmentzündung entsteht, wodurch dann secundär die Möglichkeit einer Resorption gegeben ist. Kobert ging, um sich eine eigene Ansicht in dieser Angelegenheit zu verschaffen, von Versuchen mit Mangan[5]) aus, indem er hoffte, dass dieses, dem Eisen in chemischer und toxicologischer Beziehung so nahe stehende Metall, sich wohl auch in Bezug auf seinen Uebergang vom Darme ins Blut ebenso verhalten werde wie das Eisen. Er fütterte daher Kaninchen mit citronensaurem Manganoxydulnatron per Schlundsonde, nach vorhergegangener Gewöhnung der Thiere an citronensaures Natron, so dass keine Verdauungsstörungen im Laufe der Versuche sich einstellten. Bei einem Versuche, den Kobert anführt, bekam ein Kaninchen von 1800 g Gewicht im Laufe von 3 Monaten in steigender Dosis im Ganzen 15 g MnO. Sodann wurde das vollkommen gesunde Thier getödtet und mikroskopisch und chemisch untersucht, wobei sich nichts Abnormes constatiren liess. Leber, Nieren, Muskeln etc. waren manganfrei. Im Harn fanden sich unwägbare Spuren von Mangan, wie sie auch unter normalen Verhältnissen nachgewiesen werden konnten; dagegen enthielt der Koth immer viel Mangan. Es fand also eine Aufnahme des Mangans vom Magen oder Darm aus gar nicht, oder so gut wie gar nicht statt. Eine solche liess sich jedoch wohl constatiren, wenn die Thiere nicht systematisch an die Präparate gewöhnt wurden, sondern von vornherein mit Dosen, die später gut hätten vertragen werden können, gefüttert worden. Die Thiere gingen dann regelmässig unter den Erscheinungen eines acuten Darmkatarrhs zu Grunde, und im Harn liess sich dann Mangan in reichlicher Menge nachweisen. Jos. Cahn[6]) hat diesen Versuch wiederholt, bestätigt

---

[1]) Kletzinski, Zeitschrift der k. k. Gesellschaft der Aerzte zu Wien. Zehnter Jahrgang, Bd. **2**, 1854, p. 281.

[2]) Luton, Études de Thérapeutique générale et spéciale etc. Paris 1881.

[3]) Bunge, Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. **9**, 1885, p. 94.

[4]) Kobert, St. Petersburger med. Wochenschr. 1891, Nr. 9.

[5]) Kobert, Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie. Bd. **16**, 1883, p. 384.

[6]) J. Cahn, Ueber die Resorption und Ausscheidungsverhältnisse des Mangans im Organismus. Archiv für experiment. Pathologie und Pharmakologie. Bd. **18**, 1884, p. 146.

und einen neuen ebenso wichtigen hinzugefügt, indem er nachwiess, dass bei Einspritzung von Mangan ins Blut dieses Metall zum grössten Theil durch die Darmwand ausgeschieden wird und mit den Fäces den Körper verlässt. Ferner führte er den Nachweis, dass bei Einführung des Mangans in den Kreislauf die rothen Blutkörperchen vollkommen manganfrei bleiben und mit dem Mangantransport nichts zu thun haben. Auf Grund dieser von Kobert und J. Cahn für das Mangan festgestellten Thatsachen lässt sich in Folge der nahen Verwandtschaft beider Metalle wohl auch fürs Eisen von vornherein ein analoges Verhalten vermuthen. Die Arbeiten dieses Bändchens sollen die Entscheidung dieser Frage bringen.

Eisenausscheidung. Ich habe hier eine kurze Uebersicht der Arbeiten zu geben, die sich mit der Frage der Eisenausscheidung durch den Harn des Menschen bei Zufuhr von Eisenpräparaten beschäftigen. Einer der ersten Autoren, welcher sich neben Thierversuchen mit der Bestimmung des Eisengehalts des menschlichen Harns sowohl unter normalen Verhältnissen wie auch bei Zufuhr von Eisen beschäftigte, ist Hamburger[1]). Er untersuchte den Harn einer Frau auf seinen Eisengehalt zuerst 5 Tage ohne Eiseneingabe und sodann ebenso lange bei Eingabe von 0,2 Ferrum sulfuricum oxydulatum pro die. Hamburger kommt zum Schluss, dass die Eisenzufuhr auf die Menge des im Harn ausgeschiedenen Eisens ohne nachweisbaren Einfluss ist.

Es wurde ausgeschieden pro die im Harn:

Vor der Eiseneinnahme.	Während der Eiseneinnahme.
14,5 mg	14,5 mg
10,1 „	13,6 „
9,2 „	8,1 „
9,1 „	7,4 „
7,6 „	6,5 „
Mittel: 10,1 mg Fe.	Mittel: 10,0 mg Fe.

Hamburger bediente sich bei diesen Untersuchungen zur quantitativen Bestimmung des Eisens der Massanalyse und zwar titrirte er durch schweflige Säure reducirte salzsaure Eisenlösung. Die Zahlen für die normalen Tage schwankten, wie aus der angeführten Versuchsreihe hervorgeht, zwischen 7 und 14 mg Fe.

Jacobj[2]) wies in seiner sehr sorgfältig ausgeführten, aber leider nur auf Hundeharn bezüglichen Arbeit darauf hin, dass die Reduction mit schwefliger Säure unzulässig ist, da es nicht möglich ist letztere nach vollendeter Reduction vollständig zu entfernen, und da durch den zurückbleibenden Rest ein Plus an Chamäleonlösung verbraucht wird, welches es bedingt, dass die Eisenwerthe zu gross ausfallen. Da nun Hamburger bei Ausführung der Analysen nur 100 ccm der Tagesmenge des Harns benutzte, und da er die für diese Menge gefundenen Eisenwerthe auf die ganze Tagesmenge bezog, so resultirt hieraus ein bedeutender Fehler. Auch die Benutzung einer

[1]) E. W. Hamburger, Prager Vierteljahrsschrift f. Heilkunde. Bd. **130**, 1876, p. 149.

[2]) Ueber Eisenausscheidung aus dem Thierkörper nach subcutaner und intravenöser Injection. Inaug.-Diss. Strassburg 1887, p. 24.

salzsauren Eisenlösung zur Titration ist wenig empfehlenswerth, da die Salzsäure auf die Chamäleonlösung reducirend wirkt, wie Hamburger selbst in einer seiner späteren Arbeiten [1]) bemerkt, woselbst er sich dabei zur Titration schwefelsaurer Lösungen bedient.

C. F. Müller [2]), welcher sich bei seinen Analysen derselben Methode bediente wie Hamburger, constatirte ebenfalls, dass sich die Grösse des im Harn ausgeschiedenen Eisens bei Eisenzufuhr nicht ändert. Seine, für die normalen Tage festgestellten Eisenwerthe schwanken zwischen 7 und 15 mg. Zur Analysirung wurden jedesmal nur 100 ccm Harn verascht, so dass hier der Multiplicationsfehler ebenso gross ist, wie bei Hamburger und daher auch ganz ähnliche Werthe wie dort gefunden wurden.

Walter [3]) in Petersburg führte seine Untersuchungen an 6 gesunden Personen aus, bei welchen der Eisengehalt der Nahrung, der Fäces und des Harns bestimmt wurde. Da diese Arbeit in Westeuropa ganz unbekannt geblieben ist, will ich sie ausführlich besprechen.

Von 6 Personen bekamen 4 Milch, Weissbrod, Bouillon, gebratenes Fleisch und schwachen Thee, die beiden Uebrigen dasselbe, ausser Bouillon und Thee, und zum Trinken ausser der Milch destillirtes Wasser. Es wurde zuerst 2 bis 4 Tage der Harn ohne Eisenzufuhr auf seinen Eisengehalt untersucht und sodann 3—4 Tage bei Zufuhr von Eisen. Es bekamen die Versuchspersonen Nr. 1 und 2 drei Mal täglich je 0,3 Ferrum hydrogenio reductum der Pharm. russica (nach Walter = 0,889 Fe pro die); Versuchsperson Nr. 3 erhielt drei Mal täglich 0,18 (nach Walter = 0,533 Fe pro die) desselben Präparats; die Versuchspersonen Nr. 4 und 5 erhielten Tinct. ferri acetici aetherea, drei Mal täglich je 30 Tropfen (nach Walter = 0,0681 Fe pro die) und endlich Nr. 6 drei Mal täglich 15 Tropfen (nach Walter = 0,0340 Fe pro die). Die Methode der Untersuchung war folgende: Nach vorhergegangener Eindampfung wurde der Harn in einer Platinschale vollkommen verbrannt, die Asche mit concentrirter Salzsäure unter Erwärmen behandelt, filtrirt, der Rückstand auf dem Filter sorgfältig ausgewaschen und im Filtrat das Eisen mit Ammoniak als Eisenoxydhydrat gefällt; letzteres wird abfiltrirt, ausgewaschen, in verdünnter Schwefelsäure gelöst, in einen Kolben von 200—250 ccm Inhalt gebracht, mit Zink reducirt und mit Chamäleonlösung titrirt. Der Kolben, in welchem die Reduction vorgenommen wurde, war mittelst eines den Korken durchsetzenden Glasröhrchens mit einem anderen Kölbchen verbunden, welches Sodalösung enthielt; diese wurde nach erfolgter Reduction und Abkühlung der (vorher erwärmten) Eisenlösung in den ersten Kolben aspirirt und auf diese Weise durch die sich entwickelnde Kohlensäure eine Oxydation der reducirten Eisenlösung verhindert. Walter zieht von der mit der Nahrung eingeführten Eisenmenge die mit den Fäces ausgeschiedene ab, ohne das mit dem Harn ausgeschiedene Eisen überhaupt zu berücksichtigen. Er thut dies, wie er sagt, wegen der sich widersprechenden Ergebnisse der einzelnen Versuchsreihen.

Dies veranlasst mich, die Zahlen der einzelnen Reihen anzuführen.

Versuchsreihe I.

Vor der Eiseneinnahme.			Während der Einnahme von 3mal täglich 0,3 Ferr. reduct.		
Tag.	Eisenmenge.		Tag.	Eisenmenge.	
1.	6,2	Mittel 7,06 mg	1.	10,0	Mittel 9,46 mg
2.	7,4		2.	9,2	
3.	7,6		3.	9,2	

[1]) Zeitschrift für physiolog. Chemie. Bd. **2**, 1878, p. 196.

[2]) Ueber das Vorkommen von Eisen im Harn bei verschiedenen Krankheiten und nach Zufuhr von Eisenpräparaten. Inaug.-Diss. Erlangen 1882.

[3]) Zur Frage über die Aufnahme von Eisenpräparaten bei gesunden Menschen. Wratsch 1887, p. 888. Russisch.

Versuchsreihe II.

Vor der Eiseneinnahme.			Während der Einnahme von 3mal täglich 0,3 Ferr. reduct.		
Tag.	Eisenmenge.		Tag.	Eisenmenge.	
1.	6,2	Mittel 6,56 mg	1.	6,7	Mittel 9,50 mg
2.	7,4		2.	9,7	
3.	6,1		3.	12,4	

Versuchsreihe III.

Vor der Eiseneinnahme.			Während der Einnahme von 3mal täglich 0,18 Ferr. reduct.		
Tag.	Eisenmenge.		Tag.	Eisenmenge.	
1.	1,2	Mittel 1,50 mg	1.	0,8	Mittel 1,56 mg
2.	1,8		2.	1,9	
			3.	2,0	

Versuchsreihe IV.

Vor der Eiseneinnahme.			Während der Einnahme von 3mal täglich 30 Tropfen Tinct. Ferri acet. aether.		
Tag.	Eisenmenge.		Tag.	Eisenmenge.	
1.	7.6	Mittel 8,35 mg	1.	6,28	Mittel 7,54 mg
2.	10,1		2.	8,3	
3.	7,8		3.	6,9	
4.	7,9		4.	8,68	

Versuchsreihe V.

Vor der Eiseneinnahme.			Während der Einnahme von 3mal täglich 30 Tropfen Tinct. Ferri acet. aether.		
Tag.	Eisenmenge.		Tag.	Eisenmenge.	
1.	1.7	Mittel 1,45 mg	1.	3,0	Mittel 4,75 mg
2.	0,9		2.	9,5	
3.	1,4		3.	4,4	
4.	1.8		4.	2,1	

Versuchsreihe VI.

Vor der Eiseneinnahme.			Während der Einnahme von 3mal täglich 15 Tropfen Tinct. Ferri acet. aether.		
Tag.	Eisenmenge.		Tag.	Eisenmenge.	
1.	3.7	Mittel 3,36 mg	1.	4,1	Mittel 4,03 mg
2.	3,1		2.	3,6	
3.	3,3		3.	4,4	

Walter sieht davon ab, aus diesen Zahlen irgend einen Schluss zu ziehen. Nichtsdestoweniger sind dieselben doch von einigem Interesse. Betrachten wir zunächst die Mengen des Eisens im normalen Menschenharn ohne Eisenzufuhr, so ergiebt sich pro 24 Stunden

nach Hamburger 7,6—14,5 mg Fe
„ C. F. Müller 7,0—15,0 „ „
„ Walter 0,9—10,1 „ „ ;

nach allen drei Autoren beträgt also die Breite der physiologischen Schwankung der Eisenausscheidung pro 24 Stunden im Harn bei normalen Menschen 0,9—15,0 mg. Der Durchschnitt würde 7,9 mg betragen. Leider kann diese Zahl keinen Anspruch auf Genauigkeit machen, da die oben schon gerügten Fehler zum Theil auch von Walter nicht vermieden wurden. So sagt er nicht, ob seine Säuren und seine Soda eisenfrei waren; so hebt er zwar hervor, zur Reduction eisenfreies Zink benutzt zu haben; ein solches existirt aber wohl überhaupt nicht im Handel, so dass der Verdacht nicht unterdrückt werden kann, dass die Analysen, in welchen zufällig viel Zink benutzt wurde, zu hohe Eisenwerthe ergeben haben. Dies ist der eine Grund für das bedeutende Schwanken der Walterschen Eisenwerthe im normalen Harn. Ein zweiter Grund ist wohl darin zu suchen, dass die Nahrung der Versuchsmenschen in Bezug auf ihren Eisengehalt keineswegs constant war. Endlich ist nirgends angeführt, wieviel Harn jedesmal zur Analyse verwendet wurde.

Vergleichen wir den Eisengehalt des Harns der einzelnen Walterschen Versuchsreihen vor und nach der arzneilichen Zufuhr von Eisen, so ergiebt sich Folgendes: die Eisenausscheidung änderte sich

bei	Vers.	I	d.	h.	nach	Ferr.	reduct.			um	+	34 %
„	„	II	„	„	„	„	„			„	+	45 %
„	„	III	„	„	„	„	„			„	+	4 %
„	„	IV	„	„	„	Tinct.	Ferr.	ac.	aeth.	„	—	10 %
„	„	V	„	„	„	„	„	„	„	„	+	327 %
„	„	VI	„	„	„	„	„	„	„	„	+	20 %

Da Versuchsreihe IV und V unter ganz gleichen Umständen und mit gleichen Dosen ein und desselben Präparates angestellt wurden, in ihren Ergebnissen aber sich wie Tag und Nacht gegenüberstehen, so kann man Walter nur beistimmen, wenn er sagt, dass diese Ergebnisse überhaupt keinen Schluss zulassen; sie sind offenbar durch das Schwanken des Eisengehaltes im Zink etc. bedingt und daher leider wohl werthlos.

Walter hat jedoch auch äusserst mühsame Kothuntersuchungen gemacht, bei denen die Menge des in der Nahrung eingeführten Eisens mit der im Koth wiedererscheinenden verglichen wurde. Dabei ergab sich, dass im Koth stets weniger Eisen ist, als mit der Nahrung zugeführt wurde. Walter nimmt daher an, dass fortwährend Eisen vom Organismus aus der Nahrung resorbirt und aufgestapelt wird. Eine Trennung des Kotheisens in unresorbirt gebliebenes und durch die Darmdrüsen wieder ausgeschiedenes war Walter natürlich nicht im Stande vorzunehmen.

Genau das umgekehrte Ergebniss hinsichtlich des Kothes als Walter fand Socin[1]): nach ihm ist die Ausscheidung des Eisens per anum viel grösser als die Eisenaufnahme in der Nahrung. Weiter fand Socin, dass die Eisenmengen des filtrirten Harnes unbestimmbar gering sind.

---

[1]) Ich verweise betreffs der Socin'schen Arbeit auf S. 65 dieses Bändchens. Auch die vorliegende Arbeit war wie die von Damaskin bereits abgeschlossen, als Socin's Publication erschien.

Gottlieb[1]) führte unter der bewährten Leitung von E. Ludwig und unter Benutzung einer neuen Methode gleichfalls eine Reihe von Eisenbestimmungen im Harn bei Eiseneinnahme aus. Das Eisen wurde aus der salzsauren Aschenlösung, die natürlich alles Fe in oxydischer Form enthält, mit Ferrocyankalium als Berlinerblau unter Zusatz von Chlorzinklösung gefällt, wodurch der Niederschlag voluminöser und besser filtrirbar wird. Nachdem der Niederschlag rasch abfiltrirt worden ist, wird er auf dem Filter mit Kalilauge zerlegt, das Eisenoxydhydrat mehrere Male in HCl gelöst und mit Ammoniak wieder ausgefällt, worauf seine Menge gewichtsanalytisch bestimmt wird. Die Versuche wurden an fünf theils gesunden, theils nervenkranken Personen ausgeführt, welche eine gleichmässige Diät beobachteten. Unser Autor kommt bei seinen mit gewöhnlichen Eisenpräparaten der österreichischen Pharmakopöe angestellten Versuchen zu folgendem höchst sonderbaren Ergebniss: der Eisengehalt des Harns geht in den ersten Tagen der Eiseneinnahme allmählig bis auf Null herab, um dann beim Aussetzen des Eisens, oder bei weiterem Gebrauch, wieder anzusteigen, ohne jedoch die Grenze der normalen Eisenwerthe zu überschreiten. Als Ausdruck für die 24stündige Eisenausscheidung im Harn des normalen Menschen findet Gottlieb bei seinen Analysen im Durchschnitt die Zahl 2,59 mg, d. h. eine Zahl, welche weit unter dem Mittel der Zahlen liegt, welche wir S. 74 aus der Literatur zusammengestellt haben. Gottlieb nimmt auch mit Kobert und J. Cahn an, dass eine vermehrte Eisenausscheidung bei Eiseneinnahme in Form unzweckmässiger Präparate Folge der Anätzung des Epithels des Magendarmkanals sei, wodurch das Eisen resorbirbar werde und in vermehrter Menge im Harn erscheine.

Der letzte Autor endlich, welcher die Menge des Eisens im 24stündigen Harne normaler Menschen bestimmte, ist Damaskin[2]); seine Zahlen stimmen mit keinem der bisher genannten Autoren überein, sondern sind noch kleiner als die von Gottlieb.

Wie man aus dem hiermit beendigten literarischen Kapitel ersieht, ist das Ergebniss aller vorhandenen Arbeiten kein einheitliches; vielmehr widersprechen sich die Autoren geradezu, so dass eine neue Untersuchung nothwendig war, und diese soll im Nachstehenden gebracht werden.

---

[1]) Beiträge zur Kenntniss der Eisenausscheidung durch den Harn. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. **26**. 1890, p. 139.

[2]) Siehe oben S. 40.

II. Eigene Versuche.

1. Untersuchungsmethode.

Bei Ausführung meiner Analysen wurde ich in liebenswürdiger Weise von meinem Commilitonen, Herrn N. Damaskin, unterstützt, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen Dank ausspreche. Meine Arbeit sollte zeigen, ob auch andere nach der Damaskin'schen Methode brauchbare Werthe bekommen. Ich führe die Methode, so wie ich sie ausführte, nochmals kurz an.

Nach Bestimmung der Menge und des spec. Gewichts des Harns wurde stets die ganze Tagesmenge in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade eingedampft, sodann in eine kleinere Schale übergeführt, aufs Sandbad und dann in den Trockenschrank gebracht. Die Trockensubstanz wurde dann in einer Platinschale vollständig verkohlt, die Kohle mit verdünnter HCl eine Zeitlang auf dem Dampfbade digerirt, das Gelöste auf ein Filter decantirt und der Rückstand bis zum Verschwinden der sauren Reaction mit heissem Wasser ausgewaschen und durch dasselbe Filter filtrirt. Das Filtrat wurde auf dem Wasserbade bis zur beginnenden Krystallisation der Harnsalze eingedampft und in ein Becherglas gebracht; die abfiltrirte Kohle wurde im Trockenschrank vollständig getrocknet und in einem Porzellantiegel zusammen mit dem vorher in einer Platinspirale verbrannten Filter verascht. Die Asche wurde mit HCl aufgenommen, auf dem Dampfbade erwärmt und die Lösung mit dem eingedampften Filtrat vereinigt.

Die salzsaure Lösung wurde nun mit Ammoniak im Ueberschuss versetzt und das Eisen mit Schwefelammonium, also als Schwefeleisen, ausgefällt. Der grösste Theil des sich absetzenden Niederschlages besteht aus Phosphaten und ist je nach der Menge des anwesenden Eisens mehr oder weniger intensiv gefärbt. Es wurde dem Niederschlag Zeit gelassen, sich die Nacht über in der Wärme abzusetzen, worauf die über dem Niederschlage stehende Flüssigkeit auf ein Filter decantirt und der Niederschlag nach Auswaschung mit schwefelammoniumhaltigem Wasser filtrirt wurde. Da das Schwefeleisen an der Luft leicht oxydirt wird, so muss beim Auswaschen des abfiltrirten Niederschlages auf dem Filter stets Schwefelammonium hinzugefügt und das Filter immer voll gehalten werden. Der ausgewaschene Niederschlag wird nun mit dem Filter in einen Platintiegel gebracht, mit einigen Tropfen H_2SO_4 versetzt, eine Zeitlang im Trockenschrank stehen gelassen und sodann geglüht.

Nach vollständiger Ausglühung wird der mit HCl aufgenommene Niederschlag auf dem Dampfbade fast bis zur Trockne eingedampft. Hierauf wird die noch anwesende HCl durch H_2SO_4 vertrieben, die nun schwefelsaure Lösung in ein Bechergläschen übergeführt, abstehen gelassen, die klare Flüssigkeit mit einer Pipette abgehoben und in einen Kolben von 100 ccm Inhalt gebracht; der unlösliche Rückstand wird zuerst im Bechergläschen und sodann auf dem Filter sorgfältig ausgewaschen und die im Kolben befindliche, nun sämmtliches Eisen enthaltende Lösung mit Zink reducirt und titrirt. Das zur Reduction benutzte Zink war nicht eisenfrei. Es wurde vielmehr der Eisengehalt des Zinks bestimmt und nach jeder Titration von den erhaltenen Werthen die dem verbrauchten Zink entsprechende Eisenmenge abgezogen. Das als reines Zink von Kahlbaum (Berlin) bezogene Präparat wurde geschmolzen und tropfenweise in kaltes Wasser gegossen; die so erhaltenen Stückchen wurden getrocknet, ca. 10 g zur Prüfung des Eisengehaltes und die übrigen für die einzelnen Analysen sorgfältig abgewogen. Das Gewicht der einzelnen Stückchen schwankte zwischen 1—2 g. Die erwähnten 10 g wurden in ein Kölbchen gebracht, in verdünnter H_2SO_4 gelöst und der Eisengehalt der Lösung massanalytisch bestimmt. Auf diese Weise wurden mehrere Male Zinkstückchen hergestellt, deren Eisengehalt pro 1 g Zink im Durchschnitt 0,158 mg Fe betrug. Es wurde bei Ausführung der Analysen nie eher titrirt, als bis alles Zink vollkommen aufgelöst war; gab alsdann ein Tropfen der Eisenlösung mit Rhodanammonium noch eine Rosa-Färbung, so wurde noch ein Stückchen Zink aufgelöst. Die Auflösung ging, bei Anwesenheit von Platinstückchen, gewöhnlich ziemlich rasch von Statten, und daher wurde von einer Erwärmung

des Kolbens abgesehen. Titrirt wurde mit einer Lösung von übermangansaurem Kali, welche vor Licht und Luft geschützt aufbewahrt wurde und ihren Titre in der Zeit während der Ausführung der Analysen nur um ein ganz Geringes änderte. Es entsprachen nämlich einem Cubikcentimeter Chamäleon-Lösung:

am	28. VIII.	0,92	mg Fe.
„	7. IX.	0,92	„ „
„	19. IX.	0.91	„ „
„	5. X.	0,91	„ „
„	23. X.	0,89	„ „
„	14. XI.	0.88	„ „
„	30. XI.	0,89	„ „
„	13. XII.	0,89	„ „

Titrirt wurde mit Hülfe des in Fig. 5 abgebildeten Apparates von Damaskin (siehe S. 49).

Der zur Reduction benutzte Apparat war der in Fig. 4 dargestellte (siehe S. 46). Er wurde ganz wie bei Damaskin benutzt. Zwischen dem Kolben und dem Kohlensäureapparat war der Glasballon *W* eingeschaltet, welcher ausgekochtes Wasser enthielt und dazu diente, nach vollendeter Reduction, unter Benutzung des Kohlensäuredrucks, das Kölbchen K bis zur Marke zu füllen. War letzteres geschehen, so wurde der Kork entfernt, das Kölbchen rasch geschlossen, gut durchgeschüttelt und gewartet, bis die etwa vorhandenen Kohlepartikelchen sich zu Boden gesenkt hatten. Dann wurde mit einer Pipette die Hälfte der reducirten Lösung, d. h. 50 ccm dem Kölbchen entnommen und sofort titrirt; ebenso wurden dann die übrigen 50 ccm behandelt. Für beide Portionen wurde stets die gleiche, oder höchstens eine um 0,1 ccm differirende Menge Chamäleonlösung verbraucht. Von der Gesammtmenge der verbrauchten Hypermanganatlösung wurde dann 0,1 ccm abgezogen, weil diese Menge nöthig war, um die gleiche Menge Wasser zu tingiren. Endlich wurde die mit dem Zink eingeführte Eisenmenge in Abzug gebracht.

Die Versuchsreihen I und II wurden ohne Zusatz von Soda ausgeführt; da hierbei jedoch beim Verkohlen die Platinschalen stark litten, so wurde bei den weiteren Analysen eine genau abgemessene Menge einer auf ihren Eisengehalt geprüften Sodalösung dem Harn zugesetzt und das in derselben enthaltene Eisen zum Schluss abgezogen. Es genügte schon der Zusatz von 10 g entwässertem Natron carbonicum zur Tagesmenge, um ein Durchbrennen der Platinschalen zu verhüten; in diesen 10 g betrug der Eisengehalt bei den Versuchsreihen III und IV 0,15 mg Fe, bei Versuchsreihe V 0,09 mg.

Die bei Ausführung der Analysen benutzten Reagentien, so vor allem auch die Salz- und Schwefelsäure, waren eisenfrei, desgleichen wurde jede sonstige Verunreinigung aufs Sorgfältigste vermieden.

2. Versuche mit innerlicher Darreichung von officinellen Eisenpräparaten.

Nachstehende Versuche habe ich zum Theil an mir selber, zum Theil an einer andern gesunden Person ausgeführt. Zu den ersteren gehören die Versuchsreihen I, II, III und V, zu den letzteren die IV. Reihe. Es wurden zu Beginn der Untersuchungen zuerst einige Eisenanalysen von normalem Harn ausgeführt, hierher gehört die I. Versuchsreihe. Von Eisenpräparaten wurden angewandt Ferrum carbonicum saccharatum (II.) und Ferrum citricum oxydatum (III. IV. V.). Beide Präparate wurden von mir auf ihren Eisengehalt analysirt, und ergab es sich dabei, dass das Ferrum

carbon. saccharat. 12,5%, das Ferrum citr. oxyd. 20,25% metallisches Eisen enthielt.

Jede Versuchsreihe zerfällt in drei Abschnitte: im ersten wurden die Eisenwerthe für die Tage vor der Eiseneinnahme, im zweiten bei Eisenzufuhr und im dritten nach derselben bestimmt. Bei der ersten Versuchsreihe führe ich die Art und Weise, wie die Analysen protokollirt wurden, an; bei den weiteren Versuchsreihen will ich hier nur die gefundenen Eisenwerthe registriren.

Versuchsreihe I.

Bestimmung der Eisenmenge im normalen 24stündigen Harn, ohne Eisenzufuhr und ohne constante Diät.

Harnmenge	1140 ccm	1. Tag.	
Spec. Gewicht	1,027	Verbrauchtes Zn	= 1,62 g
Titre: 1 ccm	= 0,923 mg Fe		= 0,385 mg Fe
Verbraucht	= 1,1—0,1		(1 g Zn = 0,238 mg Fe)
	= 1,0 ccm	Im Harn also vorhanden	
entsprechend	= 0,923 mg Fe		0,923—0,385 mg Fe
			= **0,538 mg Fe.**
Harnmenge	1500 ccm	2. Tag.	
Spec. Gewicht	1,015	Verbrauchtes Zn	= 1,78 g
Titre: 1 ccm	= 0,923 mg Fe		= 0,423 mg Fe
Verbraucht	= 0,95—0,1		(1 g Zn = 0,238 mg Fe)
	= 0,85 ccm	Im Harn also vorhanden	
entsprechend	= 0,784 mg Fe		0,784—0,423 mg Fe
			= **0,361 mg Fe.**
Harnmenge	1500 ccm	3. Tag.	
Spec. Gewicht	1,020	Verbrauchtes Zn	= 1,35 g
Titre: 1 ccm	= 0,923 mg Fe		= 0,321 mg Fe
Verbraucht	= 0,9—0,1		(1 g Zn = 0,238 mg Fe)
	= 0,8 ccm	Im Harn also vorhanden	
entsprechend	= 0,738 mg Fe		0,738—0,321 mg Fe
			= **0,417 mg Fe.**
Harnmenge	1460 ccm	4. Tag.	
Spec. Gewicht	1,020	Verbrauchtes Zn	= 1,33 g
Titre: 1 ccm	= 0,923 mg Fe		= 0,316 mg Fe
Verbraucht	= 1,1—0,1		(1 g Zn = 0,238 mg Fe)
	= 1,0 ccm	Im Harn also vorhanden	
entsprechend	= 0,920 mg Fe		0,920—0,316 mg Fe
			= **0,538 mg Fe.**

Versuchsreihe II.

Ohne constante Diät.

Tag.	Harnmenge.	Spec. Gewicht.	Eisenmenge.	Bemerkungen.
1.	1800 ccm	1,018	**0,492 mg**	Vor der Eiseneinnahme.
2.	1480 „	1,021	**0,403** „	Während der Einnahme von 3mal täglich 0,4 Ferr. carbon. sacchar. = 150,0 mg Fe pro Tag.
3.	2230 „	1,013	**0,596** „	
4.	1410 „	1,026	**0,705** „	Nach der Eiseneinnahme.

Versuchsreihe III.

Ohne constante Diät.

Tag.	Harnmenge.	Spec. Gewicht.	Eisenmenge.	Bemerkungen.
1.	1560 ccm	1.024	**1,151 mg**	Vor der Eiseneinnahme.
2.	1660 „	1,024	**0,748** „	
3.	1410 „	1,024	**0,887** „	Während der Einnahme von
4.	2180 „	1,017	**0,701** „	3mal täglich 0,2 Ferr. citric. oxyd.
5.	1220 „	1,024	**0,551** „	= 121,5 mg Fe pro Tag.
6.	1600 „	1,024	**1,338** „	Nach der Eiseneinnahme.
7.	1180 „	1,024	**0,540** „	

Versuchsreihe IV.

Ohne constante Diät.

Tag.	Harnmenge.	Spec. Gewicht.	Eisenmenge.	Bemerkungen.
1.	1500 ccm	1,017	**0,544 mg**	Vor der Eiseneinnahme.
2.	1280 „	1.024	**0,923** „	
3.	1860 „	1,017	**1,107** „	Während der Einnahme von
4.	1850 „	1.017	**0,400** „	3mal täglich 0,3 Ferr. citric. oxyd.
5.	2240 „	1,016	**1,161** „	= 182,2 mg Fe pro Tag.
6.	1650 „	1,018	**0,705** „	Nach der Eiseneinnahme.
7.	1580 „	1,020	**0,915** „	

Versuchsreihe V.

Bei knapper aber constanter Diät.

Tag.	Harnmenge.	Spec. Gewicht.	Eisenmenge.	Bemerkungen.
1.	1580 ccm	1,017	**0,644 mg**	Vor der Eiseneinnahme.
2.	1200 „	1,025	**0,596** „	
3.	1620 „	1,017	**0,599** „	Während der Einnahme von
4.	1100 „	1,022	**0,505** „	3mal täglich 0,2 Ferr. citric. oxyd.
5.	1460 „	1.017	**0,420** „	= 121,5 mg Fe pro Tag.
6.	940 „	1,024	**0,413** „	Nach der Eiseneinnahme.
7.	990 „	1,024	**0,381** „	

Wir haben nun die angeführten Analysen zu deuten und wollen zunächst die auf normalen Harn ohne gleichzeitige oder vorherige Eisenzufuhr bezüglichen besprechen.

Tabelle der normalen Eisenmengen des 24stündigen Harns.

Bezeichnung der Reihen und Tage.	Gefundene Eisenmengen.	Bemerkungen.
Reihe I, Tag 1	0,538 mg	bei beliebiger gemischter Diät.
„ I, „ 2	0,361 „	
„ I, „ 3	0,417 „	
„ I, „ 4	0,538 „	
„ II, „ 1	0,492 „	
„ III, „ 1	1,151 „	
„ III, „ 2	0,748 „	
„ IV, „ 1	0,544 „	
„ IV, „ 2	0,923 „	
„ V, „ 1	0,644 „	bei constanter, aber knapper Diät.
„ V, „ 2	0,596 „	
Durchschnitt	**0,632 mg**	

Nach meinen Analysen scheidet also der normale Mensch durchschnittlich täglich 0,632 mg Fe im Harn aus. Die Grenzen der normalen Schwankung sind 0,361—1,151 mg. Diese Zahlen liegen weit unter den Werthen von Hamburger, C. F. Müller und Walter (siehe oben S. 74), stimmen aber zu den von Damaskin gefundenen (siehe oben S. 58) recht gut. Dass sie noch etwas kleiner sind, liegt wohl daran, dass meine Versuchsmenschen meist knapp lebten. Weiter ist vielleicht noch anzuführen, dass Reihe I und II ohne Sodazusatz zum Harn ausgeführt wurden und daher eventuell etwas zu wenig Eisen ergeben haben in Folge von spurweiser Verflüchtigung von Eisenchlorid.

Betrachten wir nun die Tage während und nach der Eisenzufuhr, so würden wir, falls nur Reihe II angestellt worden wäre, schliessen können, dass das kohlensaure Zuckereisen resorbirt worden ist und zu einer Vermehrung des Harneisens Anlass gegeben hat, denn die Eisenausscheidung steigt am dritten Versuchstage von 0,4 auf 0,596 und am vierten sogar auf 0,705 mg. In der Reihe III dagegen sehen wir die Eisenausscheidung während der Eisenzufuhr von 0,887 auf 0,701, ja auf 0,551 mg fallen, um an den beiden Tagen nach der Zufuhr ganz inconstant zu sein. In Reihe IV geht am ersten Tage der Eisenzufuhr die Eisenmenge des Harns von 0,923 auf 1,107 in die Höhe, am zweiten aber sehr stark herab, nämlich auf 0,400, um am dritten Tage wieder auf 1,161 zu steigen und am ersten Tage nach Beendigung der Zufuhr, wo man gerade eine rechte Steigerung erwarten sollte, auf 0,705 mg zu sinken. Das Endergebniss aus Versuchsreihe II, III und IV kann daher für einen kritischen Leser nur folgendes sein: Die Inconstanz der Diät bei Versuchen über die Eisenausscheidung im Harn bedingt solch beträchtliche Schwankungen der Harneisenmenge, dass eine Beeinflussung dieser Menge selbst bei dreitägiger Eisenzufuhr nicht sichtbar wird. Ob eine solche überhaupt vorhanden ist oder nicht, erkennen wir erst aus Reihe V, in welcher kein Schwanken vorhanden ist und trotz der Eisenzufuhr die Harneisenmenge von 0,599 auf 0,505, dann auf 0,420 und nach Beendigung

der Darreichung sogar auf 0,413 und 0,381 mg fällt. Dies kann doch nur so gedeutet werden, dass trotz der Zufuhr von mehr als hundert Milligramm citronensauren Eisenoxyds die Eisenausscheidung bei knapper gleichmässiger Diät nicht gesteigert, sondern vermindert wird, ein Ergebniss, welches noch am besten zu den Versuchen von Gottlieb passt, nur dass dieser Autor Verminderung bis auf Null fand. Um Nachuntersuchern einen Einblick in die Kost bei Reihe V zu gewähren, will ich den Speisezettel noch anführen. Ich genoss täglich 1320 ccm gute Milch, 205 g Zwieback, 6 Stück Eier, 90 g Albertbiscuits, 220 ccm dünnes Theeinfus und eine Tasse Bouillon mit einem weiteren, also siebenten, ganzen Ei. Allein in Milch, Eiern und Zwieback genoss ich, wie die Berechnung zeigte, über 10 mg Fe in organischer Form. Man kann also kaum einwenden, dass ich meinen Körper künstlich zu eisenarm ernährt hätte.

Alle Versuche zusammengefasst scheinen mir in unzweideutiger Weise zu ergeben, dass eine Steigerung der Eisenausscheidung gesunder Menschen im Harn durch innerliche Darreichung von Ferrum carbonicum saccharatum und Ferrum citricum oxydatum in medicinalen Dosen nicht eintritt. Höchst wahrscheinlich dürfen wir daraus schliessen, dass diese Präparate überhaupt nicht resorbirt werden. Natürlich kann man immer noch einwenden, dass bei Bleichsüchtigen oder sonstwie Blutarmen die Resorptionsverhältnisse andere seien; indessen liegt dafür noch nicht eine Spur von Beweis vor. Alle von den Klinikern und Aerzten beobachteten Thatsachen betreffs heilsamer Eisenwirkungen erklären sich vielmehr ungezwungen, wenn wir die von Kobert[1]) aufgezählten drei Theorien der localen Wirkung der officinellen Eisenpräparate gelten lassen. Ich will damit keineswegs sagen, dass das Suchen nach einem resorbirbaren Eisenpräparat keinen Sinn hätte; im Gegentheil glaube ich, dass ein solches die Präparate der jetzigen Pharmakopöen völlig überflüssig machen würde.

3. Versuch mit äusserlicher Application eines wasserlöslichen Eisenpräparates.

Der hier folgende Versuch wurde veranlasst durch eine Abhandlung von Paschkis: „Ueber Anwendungsweise des Lanolins“[2]). Paschkis führt in dieser Arbeit unter anderem auch eine Lanolin-Grundsubstanz an, welche die ihr einverleibten Stoffe leicht resorbirbar machen soll. So konnte unser Autor mit Hülfe dieser Salbe nach Einreibung von 0,5—1,0 Salicylsäure letztere schon nach zwei Stunden im Harn nachweisen; desgleichen konnten Paschkis und Obermayer[3]) feststellen, dass auch Arsen, in Salbenform applicirt, resorbirt und im Harn ausgeschieden wird. Die erwähnte Grundsubstanz hat folgende Zusammensetzung:

---

[1]) St. Petersburger med. Wochenschr. 1891, Nr. 9, Sep.-Abdr.
[2]) Centralblatt für die gesammte Therapie 1890, Heft 10.
[3]) Wiener med. Jahrbücher 1888, citirt nach Paschkis l. c.

Lanolini	66,0
Paraff. liq.	6,0
Ceresini	1,0
Aq.	65,0.

Es lag nun nahe den Versuch zu machen, ob sich bei Einreibung dieser Salbe, in Verbindung mit einem Eisenpräparat, im Harn eine vermehrte Eisenausscheidung würde nachweisen lassen. Von Eisenpräparaten wurde Ferrum citricum oxyd. benutzt und davon eine 5 und 10%ige Salbe angefertigt. Diese Salbe wurde im Laufe von zwei Tagen derselben Person eingerieben, welche als Versuchsobject bei Ausführung der Analysen der IV. Reihe gedient hatte, nämlich der Institutsdiener O. Reinwald. Am ersten Versuchstage wurden ihm am Morgen 10,0 der 5%igen Salbe (= 0,41 g Ferr. citr. = 84,24 mg Fe) in den linken Vorderarm, am Abend dieselbe Menge in den rechten Vorderarm eingerieben; letztere Einreibung wurde am rasirten Arm vorgenommen, da es bei der ersten in Folge Zerrung der Haare zur Bildung von rothen Knötchen um die Haarwurzeln kam, so dass der Arm ziemlich stark geröthet erschien. Für die Resorption waren damit natürlich abnorm günstige Bedingungen geschaffen. Am zweiten Tage wurde von der 10%igen Salbe am Morgen und Abend je 10,0 (= 0,8 g Ferr. citr. oxyd. = 162 mg Fe) in den rechten und linken Oberarm, nach sorgfältiger Rasirung, eingerieben. Es wurde sehr anhaltend und so lange eingerieben, bis die aufgetragene Salbe verschwunden war und die betreffenden Stellen sich nur noch leicht klebrig anfühlten. Die Menge des eingeriebenen Eisens betrug am ersten Tage 168,48 mg Fe, am zweiten 324 mg, in Summa für beide Tage 492 mg Fe.

Die Harnanalysen der betreffenden Tage enthält folgende Tabelle:

Versuchsreihe VI.

Tag.	Harnmenge.	Spec. Gewicht.	Eisenmenge.	Bemerkungen.
1.	1670 ccm	1,020	**0,586 mg**	Vor den Einreibungstagen.
2.	1560 „	1,027	**0,850** „	Während der Einreibungstage.
3.	1700 „	1,023	**0,923** „	
4.	1830 „	1,023	**0,690** „	Nach den Einreibungstagen.

Trotzdem also die ungeheure Menge von 492 mg Fe der Haut zugeführt und nicht wieder abgewaschen worden war, stieg die Eisenmenge des Harns nicht einmal bis an die obere Grenze der normalen Schwankungsbreite; ja am Tage nach den Einreibungen, wo der höchste Werth zu erwarten war, wurden nur 0,69 mg Fe im Harn ausgeschieden. Ich komme also zu dem Ergebniss, dass sich eine nachweisbare Vermehrung des Eisengehaltes im Harn nach Einreibung von 2,42 g Ferrum citricum oxydatum = 490 mg metallisches Eisen in Form einer möglichst rationell gewählten Salbe nicht constatiren lässt. Die gefundenen Zahlen

liegen vielmehr durchweg innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite.

Natürlich können wir daraus noch nicht den Schluss ziehen, dass kein Eisen resorbirt worden sei. Wie aus den Versuchen von Jacobj und von Gottlieb hervorgeht, wird auch direct in die Säftemassen gebrachtes Eisen nur zum geringsten Theil durch den Harn ausgeschieden; der grösste Theil wird entweder durch den Darm ausgeschieden oder im Körper zurückgehalten. Dass bei der Einreibung ein tieferes Eindringen des Eisens in die Epidermis stattgefunden haben muss, geht aus dem Umstande hervor, dass noch zwei Wochen nach der Einreibung eine deutliche Berliner-Blaufärbung bei Behandlung der betreffenden Partien mit Ferrocyankalium und Salzsäure zu erzielen war. Das specifische Gewicht des Harns war an den Tagen während und nach der Eisenaufnahme erhöht; Eiweiss war aber nicht vorhanden. Ein qualitativer Nachweis des Eisens im Harn mit Schwefelammonium an den Tagen während der Eisenapplication wurde zwar versucht, ergab aber natürlich ein negatives Resultat. Ich möchte bemerken, dass ein solcher Nachweis auch nicht gelungen wäre, selbst wenn Eisen in anorganischer Form in den Mengen im Harn anwesend gewesen wäre, wie ich sie bei den angeführten Versuchen für die einzelnen Tage festgestellt habe. Nach Hamburger liegt nämlich die Grenze der Reaction mit Schwefelammonium bei 0,18 mg Fe in 100 ccm Harn. Jacobj fand, dass eine Menge von 0,12 mg Fe in 100 ccm Harn eine noch eben erkennbare Reaction mit Schwefelammonium gab. Es wäre nun aber für die Eisenmenge, die ich bei meinen Analysen gefunden habe, selbst diese grosse Empfindlichkeit nicht genügend, um eine Reaction zu geben.

Zum Schluss sei es mir erlaubt, die Mittel der Eisenzahlen aus allen Tagen aller überhaupt angestellten Versuchsreihen, ohne Rücksicht, ob Eisen zugeführt wurde oder nicht, zusammenzustellen.

Mittel aus Reihe I: 0,480 mg Fe pro 24 Stunden;
„ „ „ II: 0,549 „ „ „ „ „
„ „ „ III: 0,845 „ „ „ „ „
„ „ „ IV: 0,822 „ „ „ „ „
„ „ „ V: 0,508 „ „ „ „ „
„ „ „ VI: 0,762 „ „ „ „ „

Mittel aller Reihen: 0,661 mg Fe pro 24 Stunden.

Wir haben oben als Mittel aller eisenfreien Tage von Reihe I—V 0 632 mg gefunden; da das Mittel aller Tage aller Reihen 0,661 mg beträgt, d. h. fast damit identisch ist, so ist dies ein neuer Beweis, dass die Eisenzufuhr die durchschnittliche Eisenausscheidung im Harn bei unseren Versuchen nicht beeinflusst hat.

Aufgabe meines Collegen Busch war es zu ergründen, ob sich nicht doch ein Mittel finden lasse, welches die Eisenzahlen des Harns in die Höhe treibt. Ich verweise betreffs dieser Versuche auf die folgende Arbeit dieses Bändchens.

IV.

Ueber die Resorbirbarkeit einiger organischen Eisenverbindungen.

Von

Chr. Busch aus St. Petersburg.

I. Einige einleitende Bemerkungen.

Die Frage über die Ausscheidung des Eisens im Harn bei Zufuhr von anorganischen und lockeren organischen Eisenpräparaten hat schon mehrfach Bearbeitung gefunden. So haben Hamburger, Müller, Gottlieb und zuletzt Kumberg[1]) quantitative Analysen theils an menschlichem, theils an thierischem Harn ausgeführt und die Ergebnisse dieser Arbeiten lauten übereinstimmend dahin, dass bei Eingabe kleinerer Dosen von nicht ätzenden Eisenpräparaten sich keine Beeinflussung der normalen Eisenausscheidung constatiren lässt. Eine weitere Erörterung dieser Arbeiten, glaube ich, um Wiederholung zu vermeiden, übergehen zu können, da sie bei Kumberg ausreichende Berücksichtigung gefunden haben, wie denn auch der gegenwärtige Stand der Harneisenfrage bei Menschen ohne Eisenzufuhr in diesem Bändchen von Damaskin und von Kumberg genügend erörtert worden ist.

Dagegen hat die Frage nach der Resorbirbarkeit fester organischer Eisenverbindungen bis vor Kurzem noch fast keine Berücksichtigung gefunden. Es ist nur über lockere Verbindungen des Eisens mit organischen Säuren experimentirt worden; genauere quantitative Analysen über die Resorption der in unserer Nahrung enthaltenen nucleïn- und albuminatartigen Eisenverbindungen sind dagegen zum ersten Male ganz vor Kurzem erst von Socin[2]) gemacht worden. Socin versuchte die Lösung dieser Frage auf Veranlassung G. Bunge's in der Weise, dass er genau gemessene, aber sehr beträchtliche Quantitäten

[1]) Siehe die vorstehende Arbeit dieses Bändchens.
[2]) Zeitschr. f. physiol. Chemie Bd. **15**, 1891, p. 93.

von Eidotter, welches bekanntlich sein Eisen in Form von Hämatogen enthält, seinen Versuchsobjecten eingab und die durch Harn und Fäces ausgeschiedenen Eisenmengen bestimmte. Als Versuchsthiere benutzte er Hunde. Dieselben bekamen vor und nach dem Eidotterfutter Knochen zu fressen zum Zwecke der Abgrenzung des Kothes. Von der Eidottermenge, die zur Verfütterung gelangte, wurde jedes Mal eine kleinere Portion zur Bestimmung des Eisengehaltes derselben verwandt. Der Koth und der Harn wurden während der ganzen Zeit des Versuches gesammelt, der Harn noch 24 Stunden nach dem letzten Eidotterfrass. So einfach und entscheidend die Versuche auf den ersten Blick zu sein scheinen, so konnte Socin dennoch dabei zu keinem befriedigenden Resultat gelangen, denn es ergab sich beim ersten Versuch ein Deficit der ausgeschiedenen Eisenmenge gegenüber der eingenommenen; bei zwei weiteren Versuchen aber überstiegen umgekehrt die Ausgaben an Eisen die Einnahmen um ein ganz Bedeutendes. Dieser Ueberschuss wurde hauptsächlich durch die im Kothe enthaltenen Eisenmengen bedingt: das eine Mal wurde im Kothe ein Plus von 179 mg Fe gefunden; das andere Mal erreichte der Ueberschuss sogar die enorme Höhe von 270,9 mg Fe. Eine befriedigende Erklärung wusste Socin für diese Erscheinung nicht zu finden. Im Harne liessen sich im ersten Falle in 2800 ccm 12 mg, im zweiten in 5810 ccm 7 mg, im dritten, wenn auch nicht wägbare, so doch deutlich wahrnehmbare Mengen von Eisen nachweisen. Es wurden nun weitere drei Versuche zum Zweck der Bestimmung der normalen Harneisenmengen an Hunden bei gewöhnlicher Kost angestellt und zwar ohne Berücksichtigung des Kothes. Im ersten Versuche wurden 850 ccm, im zweiten 1000 ccm, im dritten 1610 ccm Harn zur Analyse gewonnen. Es erwiesen sich hier aber die Eisenmengen durchweg als zu gering, um durch Wägung bestimmt werden zu können. Man ersieht aus den angeführten Zahlen, dass bei den letzteren Versuchen nicht unbeträchtlich geringere Quantitäten Harn zur Eisenanalyse verwandt wurden, als bei den Versuchen mit Eidotterfütterung. Auf diesen Umstand werde ich weiter unten noch zurückkommen. Auf Grund der Befunde im Harn, d. h. weil nach Eidotterfütterung im Harn 7—12 mg Eisen enthalten waren, ohne Eidotterfütterung aber fast nichts, glaubt Socin die Frage nach der Resorbirbarkeit des Hämatogens für Hunde, denen es in sehr grossen Mengen eingegeben wird, im positiven Sinne beantworten zu können.

Er versucht nun noch seine durch die Harnanalyse an Hunden gewonnenen Resultate auf folgende Weise anderweitig zu stützen. Mehrere Mäuse wurden mit einer Nahrung gefüttert, in welcher Hämatogen enthalten ist; andere dagegen bekamen eine vollständig eisenfreie Nahrung. Gelang es nun die ersteren länger am Leben zu erhalten als die letzteren, so war die Frage einwandsfrei gelöst. Leider scheiterten diese Versuche an der Unmöglichkeit, die Thiere bei der künstlichen hämatogen- und eisenfreien Nahrung auch nur kurze Zeit lebend zu erhalten, was jedoch nicht auf die Abwesenheit des Eisens in dieser Kost bezogen werden darf, da die Mäuse auch bei Zusatz von Eisen, abgesehen vom Hämatogen, sie mochten es in organischer oder anorganischer Form zugefügt erhalten, dennoch starben.

Diejenigen Mäuse aber, welche unter den gleichen Bedingungen nur mit Zusatz von Hämatogen in Form von Eidotter gefüttert wurden, lebten beliebig lange und nahmen sogar an Gewicht zu. In diesem letzteren Factum sieht Socin ebenfalls einen, wenn auch nur auf Mäuse bezüglichen und indirecten Beweis für die Resorbirbarkeit des Hämatogens, da wohl kaum anzunehmen ist, dass Mäuse hundert und mehr Tage, ohne Eisen zu resorbiren, leben können.

Fassen wir das Ergebniss dieser interessanten Arbeit noch einmal ins Auge, so können wir Socin in der Schlussfolgerung, dass das Eisen des Eidotters theilweise resorbirt wird, beistimmen. Ich möchte mir aber doch den Einwand erlauben, dass die am Hundeharn angestellten Versuche ohne grosse Mühe mit noch grösserer Genauigkeit hätten ausgeführt werden können. Socin bedient sich nämlich bei seinen Analysen ausschliesslich der gewichtsanalytischen Methode. Diese Methode stellte sich hinsichtlich der genauen Bestimmung der Eisenmengen im Harn derjenigen Hunde, welche bei gewöhnlicher Kost gehalten wurden, als insufficient heraus, d. h. die Eisenmengen erwiesen sich als zu gering, um durch Wägung bestimmt werden zu können, während die Titrirmethode ein brauchbares Ergebniss geliefert haben würde. Es ist weiter wohl zu berücksichtigen, dass bei den Normalhunden im Gegensatz zu denen mit Eidotterfütterung recht geringe Quantitäten Harn zur Untersuchung gelangten. Ich wage sogar den Einwand zu machen, dass der Harn der ohne Eidotter gefütterten Hunde sich in seinem Eisengehalt vielleicht kaum von dem der Thiere mit Eidotterfütterung unterschied. Gerade der Vergleich aber quantitativ genau bestimmter Eisenwerthe, welche in mehreren Litern Harn einerseits bei gewöhnlicher Kost, andererseits bei Genuss einer so eisenreichen Nahrung wie Eidotter gefunden werden, wäre imstande, nicht nur die Frage nach der Resorptionsfähigkeit des Hämatogens zu lösen, sondern auch die Frage, ob bei vermehrter Zufuhr anderer organischer eisenreicher Substanzen, wie Blut, ebenfalls eine vermehrte Fe-Resorption stattfindet, zu beantworten. Die Lösung dieser Frage ist es, welche nicht allein für den Physiologen ein rein theoretisches Interesse bietet, sondern auch für den praktischen Arzt und Kliniker bei der Behandlung der Chlorose von grösster Wichtigkeit ist.

Die therapeutische Verwerthung des Eisens reicht enorm weit zurück. Man pflegt zwar meist anzuführen, dass erst durch Paracelsus Eisenpräparate versuchsweise und durch Boerhave methodisch verwandt worden wären. Dies gilt jedoch nur für anorganische uns hier wenig interessirende Eisenpräparate. Die Verwendung organischen Eisens in Form von Blut und bluthaltigen Organen frisch geschlachteter Thiere ist eine mindestens zwei Jahrtausende ältere. Ich kann mich auf die Details dieser höchst interessanten historischen Frage hier nicht einlassen, muss aber wenigstens erwähnen, dass schon die Völker des Alterthums nicht nur in therapeutischer, sondern sogar in toxikologischer Beziehung das frische Blut benutzten, wovon die „moderne exacte“ Wissenschaft, die die Schriften der Alten als längst überwundenen Standpunkt betrachtet, erst seit wenigen Jahren eine dunkle Ahnung hat. Offenbar hatten die Alten aber auch von den therapeutischen Wirkungen des Hämoglobins eine nicht ganz un-

richtige Vorstellung. Ich gedenke im Nachfolgenden für die Richtigkeit ihrer Anschauung eine Lanze brechen zu können. Meine Versuche hatten nämlich den Zweck, die Beeinflussung der Eisenausscheidung im Harn bei Zufuhr einiger an organischem Eisen reichen Substanzen zu prüfen. Bevor ich aber die Befunde meiner Analysen im Nachstehenden bringe, soll an dieser Stelle die Untersuchungsmethode in kurzen Worten Erwähnung finden. Es ist dieselbe Methode, deren sich auch Kumberg bei seinen Analysen bediente. Wie Kumberg, so wurde auch ich von meinem lieben Collegen Damaskin controllirt und unterstützt, wofür ich ihm hier meinen besten Dank öffentlich ausspreche. Ich setzte im Gegensatz zu Kumberg bei allen Harnportionen von vornherein der Tagesmenge 10 g Soda zu.

II. Eigene Versuche.

Nachstehende Analysen habe ich alle an mir selbst, d. h. an einem völlig normalen kräftigen jungen Manne von 27 Jahren ausgeführt. Eine erste Reihe von Analysen, über die noch Näheres mitgetheilt werden wird, bezieht sich auf normalen Harn ohne Eisenpräparatzufuhr.

Von den Substanzen, die zur Untersuchung in den späteren Reihen verwandt wurden, ist zunächst für die zweite Reihe **Eidotter** zu nennen. Ich nahm im Ganzen die Dotter von 39 Hühnereiern und zwar im Verlaufe von zwei Tagen. Es gelang mir am ersten Tag 19 Stück Eidotter zu verzehren, den zweiten Tag konnte ich es sogar bis auf 20 bringen, ohne danach unwohl zu werden. Die Untersuchung auf den Eisengehalt der Eidotter habe ich unterlassen aus dem Grunde, da ich bei Socin, der eine ganze Anzahl solcher Analysen gemacht hat, sehr genaue Angaben diesbezüglich fand. Ein Eidotter enthält durchschnittlich 1,75 mg Eisen. Mit 19 Eidottern hatte ich also 33,25 mg Fe, mit 20 Eidottern 35,0 mg Fe zu mir genommen. Sämmtliche Eier waren frisch gelegte, mehr als mittelgrosse, wohlschmeckende Frühjahrseier.

Die dritte Versuchsreihe ist mit trockenen prachtvollen Krystallen von **Hämoglobin** ausgeführt worden. Die Einnahme wurde, wie auch die der noch folgenden Versuche auf zwei Tage ausgedehnt, wobei am ersten 1,0 g, am zweiten Tage 2,0 g Hämoglobinkrystallpulver trocken genommen wurden. Dieses Präparat, welches von Dr. Grübler in Leipzig mit ganz besonderer Sorgfalt 17 Monate vorher dargestellt und, vor Luft und Licht geschützt, sorgfältig aufgehoben worden war, ist Eigenthum von Prof. Kobert; derselbe war so freundlich mir die nöthige Menge davon zu überlassen. Es lässt sich bekanntlich nicht mit Sicherheit behaupten, dass sich selbst das schönste Hämoglobinpräparat trocken monatelang hält, und ich will auch keineswegs von diesem Präparate behaupten, dass es sich die ganze Zeit über ganz unzersetzt erhalten habe. Prof. A. Schmidt z. B. glaubt, dass sich Hämoglobin überhaupt nicht trocknen lässt, ohne zersetzt zu werden.

Nach seiner Meinung beginnt vielmehr sofort eine langsame, aber stetig fortschreitende Zersetzung, bei der zunächst Methämoglobin, dann Eiweiss und Hämatin gebildet wird. Hoppe-Seyler[1]) giebt drei Darstellungsweisen des trockenen Hämoglobins an, spricht aber im Uebrigen meist von den Eigenschaften der Hämoglobinlösungen. Bei Hammarsten[2]) fehlen ebenfalls über das trockene Hämoglobin, mit Ausnahme seiner Darstellung, jegliche Angaben. Es kann jedoch wohl kaum zweifelhaft sein, dass auch diese Autoren das trockene Hämoglobin für ein zersetzliches Präparat halten. Nur über den Grad dieser Zersetzlichkeit sind die Ansichten der Autoren offenbar verschieden. Prof. Kobert, der in der Sammlung unseres Institutes zwei über 20 Jahre alte, offenbar von Prof. Schmiedeberg hergestellte Präparate von Hämoglobin auffand, ist nach eingehender Untersuchung derselben zu der Ansicht gelangt, dass die völlige Zersetzung ganz trockener, in festen Stücken oder guten Krystallen aufgehobener Präparate doch recht langsam vor sich geht. Ich hätte ja nun zu meinen Versuchen frisch dargestelltes, feuchtes Hämoglobin verwenden können, aber wir wollten gerade den Versuch so einrichten, dass er vom praktischen Arzt am Krankenbett nachgemacht werden kann, und deshalb mussten wir uns an käufliches, nicht zu frisches Hämoglobin halten. Wurde ein Wenig des genannten Grübler'schen Präparates unter Zusatz von etwas Soda in Wasser gelöst, so bekam man ein prachtvolles Oxyhämoglobinspectrum; wurden aber einige Kryställchen ohne Soda in der Reibschale mit Wasser verrieben, so bekam man eine deutlich braune Lösung in Folge eines nicht unbeträchtlichen Gehaltes an Methämoglobin. Beim energischen Trocknen im Vacuum geht nämlich die feuchte Oberfläche der frisch dargestellten Hämoglobinkrystalle in Methämoglobin über. Für die therapeutische Anwendung ist dies aber belanglos, denn auch aus frischen, noch feuchten und von Methämoglobin ganz freien Krystallen von Oxyhämoglobin wird im Magen Methämoglobin (oder sogar tiefere Zersetzungsproducte) gebildet, während im Darm unter dem Einfluss der reducirend wirkenden Bacterien bei schwach alkalischer Reaction sich vielleicht wieder zum Theil Hämoglobin bildet, während ein anderer Theil den Angaben der physiologischen Chemiker zufolge in Hämatin übergeht.

Zum Zweck der Bestimmung des Eisengehaltes unseres aus Pferdeblut dargestellten Hämoglobinpräparates wurde 1,0 g verwandt. Die Analyse ergab in diesem einen Gramme 3,73 mg Eisen, d. h. 0,373 % Fe; es kommen demnach auf 3,0 g 11,19 mg reines Eisen. Diese Menge wurde von mir innerlich binnen zwei Tagen genommen.

Bei einer weiteren, also vierten, Versuchsreihe wollte ich das Hämoglobin in derjenigen Form geniessen, welche in gekochten bluthaltigen Speisen (Schwarzsauer, Blutwurst etc.) enthalten ist, d. h. als **Hämatin.** Natürlich hielt ich mich nicht an die Vorschriften zur Darstellung reinen Hämatins, wie wir sie bei Hoppe-Seyler und bei

---

[1]) Hoppe-Seyler, Physiologische Chemie. Berlin 1881.
[2]) Hammarsten, Physiologische Chemie. Wiesbaden 1891.

Nencki finden, sondern ich wählte, um dem Verfahren der Küche ähnlich zu bleiben, folgende einfache Methode.

100 ccm defibrinirtes frisches Ochsenblut wurden in sehr dünnem Strahl unter fortwährendem Umrühren in mehrere Liter stark kochendes Wasser gegossen und die Mischung mit Essigsäure neutralisirt, wobei sich sofort eine braune Coagulation bildete, während die darüberstehende Flüssigkeit farblos wurde. Nun wurde durch ein Tuch geseiht, der braune voluminöse Rückstand auf ein Filter gebracht und mit destillirtem Wasser ausgewaschen. Der Filterrückstand wurde sorgfältig vom Filter entfernt, getrocknet und fein pulverisirt. 6,0 g dieses auf diese Weise gewonnenen Präparates, welches also ein Gemisch von Eiweiss und Hämatin ist, von mir auf seinen Eisengehalt untersucht, ergaben 6,05 mg reines Eisen, d. h. 0,1% Fe. Von diesem Präparat nahm ich am ersten Versuchstag 2,0 und am zweiten 4,0 g ein.

Für die fünfte Versuchsreihe benutzte ich im Gegensatz zur vorhergehenden ein zwei Jahr altes als trockenes Pulver aufgehobenes Gemisch aus **Hämatin** und Serumeiweiss. Das Präparat war aus Schweineblut von Prof. Kobert ebenso wie oben, nur unter Anwendung von Weinsäure statt Essigsäure im Frühjahre 1889 dargestellt worden und enthielt in 2,0 g 2,58 mg Eisen, d. h. 0,129% Fe. Von diesem Präparat wurden im Verlaufe von zwei Tagen 5,0 g eingenommen, und zwar am ersten Tage 2,0, am zweiten 3,0 g.

Eine letzte, also sechste, Versuchsreihe endlich bezieht sich auf ein von Prof. Kobert dargestelltes Reductionsproduct aus Blut. Von dem Gedanken ausgehend, dass im Darmkanal vom Pylorus ab bis zum Anus ein energisch reducirend wirkender Einfluss auf bluthaltige Speisen ausgeübt werde, brachte Prof. Kobert frisches Blut vom Rind in Contact mit einer concentrirten Lösung von Pyrogallol, wobei ein schön braun gefärbter, in Wasser und Alkohol unlöslicher Niederschlag entstand, der erst mit Wasser gewaschen wurde, bis das Filtrat nur noch Spuren von Pyrogallol enthielt. Dann wurde er mit absolutem Alkohol und, als auch damit das Pyrogallol nicht ganz entfernt worden war, von Neuem mit sehr reichlichen Mengen von Wasser gewaschen, wobei endlich ein Zeitpunkt eintrat, an welchem das Filtrat auf Höllensteinlösung nicht mehr reducirend einwirkte. Das jetzt unter der Luftpumpe getrocknete und zerriebene Präparat bildet ein schön rothbraun aussehendes Pulver ohne Geruch und Geschmack. Wir wollen dasselbe hier als **Pyrogallol-Hämoglobin** bezeichnen, weil es ein durch Pyrogalloleinwirkung aus Hämoglobin entstandener wasserunlöslicher Körper ist. Prof. Kobert gedenkt auf der Naturforscherversammlung in Halle über ein solches unlösliches Product aus Blut und Blutfarbstoff, das sogenannte Zink-Parhämoglobin, einen orientirenden Vortrag zu halten. Ueber eben dieses hat er auch bereits in Dorpat einen mit Demonstration verbundenen Vortrag[1]) gehalten. Mit Methämoglobin sind die beiden Hämoglobinderivate nicht zu verwechseln. Vom Pyrogallol-Hämoglobin wurden binnen zwei Tagen erst 1,5 g und dann noch 2,0 g genommen, entsprechend 9,73 mg Eisen, denn das Präparat enthielt 0,278% Fe.

[1]) Sitzungsberichte der Dorpater Naturforscher-Gesellschaft, 1891, p. 446.

Vor Beginn der eigentlichen Versuchsreihen wurde eine Reihe ohne Einnahme von Präparaten, also mit normalen Harnverhältnissen ausgeführt. Kumberg zeigte, dass die physiologische Breite der Schwankungen des Harneisens ohne Einhalten einer constanten Diät recht beträchtlich sein kann, dass aber bei Beobachtung einer solchen die Eisenmengen des Harns eine ausgesprochene Uebereinstimmung zeigen. Ich selbst begann meine Versuche ebenfalls ohne constante Diät, indem ich nur die Aufnahme von stark bluthaltigen Nahrungsmitteln mied. Obgleich ich nun schon dabei nach dem Ausfall von fünf Analysen keine bedeutenden Schwankungen meines Harneisens constatiren konnte, beschloss ich doch für die eigentlichen Versuche mich einer constanten Diät zu unterziehen in der Hoffnung, dann noch kleinere Schwankungen in den Tagesmengen zu erzielen als bei schwankender Diät. Die fünf ersten Analysen der zweiten Versuchsreihe, an die sich unmittelbar die nach dem Genuss der Eidotter gefundenen Zahlen anschliessen, repräsentiren die normalen Eisenwerthe bei constanter Diät. Während die von Kumberg eingehaltene Diät absichtlich eine knappe war, war die meinige absichtlich eine recht reichliche. Dieselbe bestand nämlich bei mir in 6 Glas Milch, 1 Tasse Kaffee, 1 Tasse Bouillon, 200 g Rindfleisch, 120 g Weizenbrod, 250 g Roggenbrod, 2 Eiern und 50 g Butter. Sie wurde bei allen Versuchen in gleicher Weise beibehalten.

Jede Versuchsreihe zerfällt in drei Abschnitte: im ersten wurden die Eisenwerthe vor der Einnahme, im zweiten die während, und im dritten Abschnitt die nach derselben bestimmt. Eine Ausnahme hiervon macht nur scheinbar die dritte und sechste Versuchsreihe, indem dieselben sich ohne Unterbrechung direct an die zweite und fünfte anschliessen, so dass die Normaltage für beide Reihen gelten. Bei der ersten Versuchsreihe führe ich das Protokoll in extenso an; bei den übrigen will ich nur die gefundenen Eisenwerthe verzeichnen. Der Uebersichtlichkeit halber werden die Zahlen der ersten Versuchsreihe in verkürzter Form auch noch angeführt.

Versuchsreihe I.

Harnmenge	1300 ccm	1. Tag.	
Spec. Gewicht	1,020	Verbrauchtes Zn	= 1,60 g
Titre: 1 ccm	= 0,9605 mg Fe	enthaltend	0,224 mg Fe
Verbraucht	= 1,6—0,2	(1 g Zn	= 0,14 mg Fe)
	= 1,4 ccm	Vorhanden im Harn	
entsprechend	1,3447 mg Fe.	1,3447—0.224 mg Fe	
			= 1,120 mg Fe.
Harnmenge	1100 ccm	2. Tag.	
Spec. Gewicht	1,022	Verbrauchtes Zn	= 1,63 g
Titre: 1 ccm	= 0,9605 mg Fe	enthaltend	0,2282 mg Fe
Verbraucht	= 1,35—0,1	(1 g Zn	= 0,14 mg Fe)
	= 1,25 ccm	Vorhanden im Harn	
entsprechend	1,2006 mg Fe.	1,2006—0,2282 mg Fe	
			= 0,9724 mg Fe.
Harnmenge	905 ccm	3. Tag.	
Spec. Gewicht	1,023	Verbrauchtes Zn	= 1,07 g
Titre: 1 ccm	= 0,9605 mg Fe	enthaltend	0,150 mg Fe
Verbraucht	= 1,2—0,1	(1 g Zn	= 0,14 mg Fe)
	= 1,1 ccm	Vorhanden im Harn	
entsprechend	1,056 mg Fe.	1,056—0,150 mg Fe	
			= 0,906 mg Fe.

4. Tag.

Harnmenge	1120 ccm	Verbrauchtes Zn	= 1,69 g
Spec. Gewicht	1,024	enthaltend	0,2366 mg Fe
Titre: 1 ccm	= 0,9605 mg Fe	(1 g Zn	= 0,14 mg Fe)
Verbraucht	= 1,2—0,1	Vorhanden im Harn	
	= 1,1 ccm	1,056—0,2366 mg Fe	
entsprechend	1,056 mg Fe.	= 0,829 mg Fe.	

5. Tag.

Harnmenge	1235 ccm	Verbrauchtes Zn	= 1,63 g
Spec. Gewicht	1,021	enthaltend	0,2282 mg Fe
Titre: 1 ccm	= 0,9605 mg Fe	(1 g Zn	= 0,14 mg Fe)
Verbraucht	= 1,5—0,15	Vorhanden im Harn	
	= 1,35 ccm	1,2966—0,2282 mg Fe	
entsprechend	1,2966 mg Fe.	= 1,074 mg Fe.	

Zusammenfassung der Ergebnisse dieser ersten Reihe.

Versuchsreihe I: ohne Eisenpräparat.

Tag.	Harnmenge.	Spec. Gewicht.	Eisenmenge.	Bemerkungen.
1.	1300 ccm	1,020	1,120 mg Fe	Gewöhnliche Diät.
2.	1100 „	1,022	0,972 „ „	
3.	905 „	1,023	0,906 „ „	
4.	1120 „	1,024	0,829 „ „	
5.	1235 „	1,021	1,074 „ „	
Durchschnitt pro Tag:			**0,980 mg Fe**	

Versuchsreihe II: 68 mg Fe in Form von Eidotter.

Tag.	Harnmenge.	Spec. Gewicht.	Eisenmenge.	Bemerkungen.
1.	1360 ccm	1,020	0.992 mg Fe	Constante Diät.
2.	1360 „	1,026	1.188 „ „	
3.	1280 „	1,024	1.131 „ „	
4.	1200 „	1,026	1,236 „ „	
5.	1130 „	1,026	1.274 „ „	
6.	1130 „	1,028	**1,702** „ „	19 Eidotter bei sonst constanter Diät.
7.	1400 „	1,026	1,229 „ „	20 Eidotter
8.	1359 „	1,026	1.176 „ „	Constante Diät.
9.	1530 „	1,026	1,285 „ „	
10.	1440 „	1,026	1,201 „ „	

Versuchsreihe III: 11 mg Fe in Form von Hämoglobin.

Tag.	Harnmenge.	Spec. Gewicht.	Eisenmenge.	Bemerkungen.
1.	1000 ccm	1,026	1,045 mg Fe	Constante Diät.
2.	1210 „	1,027	1,046 „ „	
3.	1000 „	1,028	1,261 „ „	1,0 Hämoglobin bei sonst constanter
4.	1110 „	1,026	0,967 „ „	2,0 Hämoglobin Diät.
5.	1220 „	1,026	1,173 „ „	Constante Diät.
6.	1040 „	1,026	**1,919** „ „	
7.	950 „	1,026	**1,454** „ „	
8.	1260 „	1,024	**1,529** „ „	
9.	1490 „	1,025	**1,372** „ „	

Versuchsreihe IV: 6 mg Fe in Form von frischem Hämatin.

Tag.	Harnmenge.	Spec. Gewicht.	Eisenmenge.	Bemerkungen.
1.	1000 ccm	1,026	1,045 mg Fe	Constante Diät. Diese 2 Tage sind der vorigen Reihe entnommen, die der unsrigen dicht vorhergeht.
2.	1210 „	1,027	1,046 „ „	
10.	1150 „	1,026	1,101 „ „	2,0 Hämatin bei sonst constanter Diät.
11.	1230 „	1,034	1,063 „ „	4,0 Hämatin
12.	1340 „	1,026	0,056 „ „	Constante Diät.
13.	960 „	1,026	**1,498** „ „	
14.	1050 „	1,024	**1,370** „ „	
15.	1150 „	1,025	**1,289** „ „	

Versuchsreihe V: 9 mg Fe in Form von altem Hämatin.

Tag.	Harnmenge.	Spec. Gewicht.	Eisenmenge.	Bemerkungen.
1.	1300 ccm	1,024	1,145 mg Fe	Constante Diät.
2.	1390 „	1,023	1,234 „ „	
3.	1380 „	1,023	1,162 „ „	2,0 Hämatin bei sonst constanter Diät.
4.	1400 „	1,023	1,103 „ „	3,0 Hämatin
5.	1230 „	1,024	**1,369** „ „	Constante Diät.
6.	1150 „	1,026	**1,407** „ „	
7.	1370 „	1,024	**1,754** „ „	
8.	1450 „	1,020	**1,445** „ „	
9.	1050 „	1,024	0,891 „ „	
10.	1300 „	1,020	0,953 „ „	

Versuchsreihe VI: 9,7 mg Fe in Form von Pyrogallol-Hämoglobin.

Tag.	Harnmenge.	Spec. Gewicht.	Eisenmenge.	Bemerkungen.
1.	1300 ccm	1,024	1.145 mg Fe	Constante Diät. Diese 2 Tage sind der vorigen Reihe entnommen, die der unsrigen dicht vorhergeht.
2.	1390 „	1,023	1.234 „ „	
11.	1300 „	1,020	1,019 „ „	1,5 Pyrogallol-Hb bei sonst constanter Diät.
12.	1340 „	1.021	1,152 „ „	2,0 Pyrogallol-Hb bei sonst constanter Diät.
13.	1310 „	1,022	1,120 „ „	Constante Diät.
14.	1350 „	1,022	**2,697** „ „	
15.	1050 „	1,024	1,075 „ „	
16.	1420 „	1,021	**1,621** „ „	
17.	1300 „	1,020	1,117 „ „	

III. Deutung der Ergebnisse.

Zunächst sei es mir verstattet meine Analysen des normalen Harneisens auch der späteren Reihen zusammenzustellen und mit denen von Damaskin und Kumberg zu vergleichen.

Tabelle der normalen Eisenmengen des 24stündigen Harns bei constanter reichlicher Diät.

Bezeichnung der Reihen und Tage.	Gefundene Eisenmengen.	Bemerkungen.
Reihe II, Tag 1	0,992 mg	Physiologische Schwankungsbreite: 0,992—1,274 mg.
„ II, „ 2	1.188 „	
„ II, „ 3	1,131 „	
„ II, „ 4	1.236 „	
„ II, „ 5	1,274 „	
„ III, „ 1	1,045 „	
„ III, „ 2	1.046 „	
„ V, „ 1	1,145 „	
„ VI, „ 2	1,234 „	
Durchschnitt	1.143 mg	

Wie aus S. 92 ersichtlich ist, betrug in Reihe I die physiologische Schwankungsbreite meines Harneisens pro 24 Stunden bei beliebiger (aber blutfreier) Diät 0,829—1,200 mg Fe, und der Durchschnitt von fünf Analysen 0,982 mg Fe. Diese Zahlen stehen denen der obigen Tabelle recht nahe, so dass ich wohl beide Gruppen zusammenziehen kann. Der Durchschnitt beider beträgt 1,062 mg und die Schwankungsbreite im Ganzen 0,829—1,274 mg Fe.

Damaskin's Zahlen bewegen sich zwischen 0,512 und 1,487 mg, stehen also den meinigen recht nahe; die von Kumberg bei magerer Kost gewonnenen zwischen 0,361 und 1,151 mit einem Durchschnitt von 0,632. Die Schwankungsbreite ist bei den beiden letzteren wohl nur deshalb so erheblich, weil sie nicht wie ich fast durchweg constante Diät beobachteten, und weil sie nicht wie ich die unregelmässige Aufnahme bluthaltiger Speisen mieden.

Gehen wir jetzt zu der zweiten Versuchsreihe über, so muss ich gestehen, dass mir die Deutung derselben Schwierigkeiten macht. Sowohl Prof. Kobert als ich hatten mit Sicherheit auf eine enorme Steigerung des Harneisens durch die 39 Eidotter gerechnet. Unsere Erwartungen wurden aber arg getäuscht, denn die während und nach der Einnahme gewonnenen Zahlen halten sich innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite. Eine einzige derselben, nämlich die vom ersten Eidottertage (1,702 mg), übersteigt die der fünf vorhergehenden, deren Durchschnitt 1,164 mg beträgt, um 45%. Wäre dies wirklich die Folge des Eieressens, so hätte am folgenden Tage der Ausschlag noch deutlicher sein müssen; statt dessen ergab aber die Analyse des zweiten Eidottertages nur 1,229 mg. Dieser bedeutende Abfall macht mich auch gegen die 45%ige Steigerung des ersten Tages sehr argwöhnisch: Die Steigerung der Eisenausfuhr im Harn ist beim Essen selbst von sehr viel Eidottern eine sehr kurzdauernde, ja vielleicht in das Bereich des Zufalls fallende. Uebrigens liessen schon Kumberg's Versuche ein derartiges Ergebniss vermuthen, denn sonst würde bei diesem Autor bei täglicher Darreichung von sieben Eiern die Eisenausscheidung nicht so ungemein gering gewesen sein.

Die Versuche der dritten Reihe können nicht anders gedeutet werden, als dass die Zufuhr von Hämoglobin eine nicht sofort eintretende, aber beträchtliche Steigerung des Harneisens bedingt. Dieselbe betrug am sechsten Versuchstage, d. h. zwei Tage nach Beendigung der Darreichung 83% und hielt, wenn auch in geringerem Grade, bis zum neunten Tage an. Ich kann dies nicht anders deuten, als dass das krystallische Hämoglobin, selbst wenn es Jahr und Tag alt ist und nur in mässigen Dosen gegeben wird, noch resorbirbar ist und zu einer vier Tage lang anhaltenden Steigerung der Eisenausfuhr im Harn führt. Mithin ist das Einnehmen von Hämoglobinpastillen und das Trinken von Stierblut in der That ein Mittel, dem Blute Eisen zuzuführen. Es lässt sich vermuthen, dass bei blutarmen Personen dieses Eisen eben nicht wie bei Gesunden schnell wieder im Harn erscheint, sondern in Hämoglobin zurückverwandelt wird.

Die vierte und fünfte Versuchsreihe besagen, dass wir gar nicht nöthig haben, das Hämoglobin erst in krystallisirter Form darzustellen, sondern dass wir das durch Kochen von Blut leicht darstellbare Gemisch aus Bluteiweiss und Hämatin nur einzugeben brauchen, um beim Gesunden erhebliche Steigerung der Ausscheidung des Harneisens, die vier Tage anhält, zu erzielen. Ins Praktische übersetzt heisst das: Essen von Blutwurst, die ja in allen Ländern äusserst wohlfeil ist, führt dem Blute beträchtliche Mengen von Eisen

zu, welche bei Gesunden binnen einigen Tagen wieder ausgeschieden werden, bei Blutarmen aber vermuthlich zur Neubildung von Blutfarbstoff verwandt werden.

Falls dies wirklich bei allen Formen von Blutarmuth zutrifft, so ist die sechste Versuchsreihe für den Praktiker gleichgültig und hat nur physiologisch-chemisches Interesse. Indessen ist Prof. Kobert viel zu wenig Sanguiniker auf dem Gebiete der Therapie; er glaubt vielmehr, dass es zahlreiche Fälle von echter Chlorose giebt, bei denen ein noch viel besser resorbirbares Präparat gegeben werden muss, als das Hämatin ist, um prompte Heilung zu erzielen. Mit Rücksicht auf solche Patienten wurde die sechste Versuchsreihe angestellt, bei denen das Blut schon extra corpus den Reductionsprocessen unterworfen wurde, welche im Darmkanale des normalen Menschen ablaufen, nur dass die unberechenbare Wirkung der reducirenden Bacterien durch das energisch wirkende Pyrogallol ersetzt wurde. Dieses Pyrogallolderivat des Blutfarbstoffes wurde so ausserordentlich reichlich resorbirt, dass die Harneisenmenge um mehr als 150% gesteigert wurde. Danach dürfen wir also das Pyrogallol-Hämoglobin als das zur Resorption am besten geeignete Präparat von allen, die ich unter den Händen gehabt habe, ansehen. Freilich ist gegen diese Behauptung noch ein Einwand möglich, den ich selbst zu erledigen keine Zeit mehr hatte, den aber Prof. Kobert nachträglich auf seine Richtigkeit untersucht hat. Man könnte nämlich glauben, das Pyrogallol-Hämoglobin sei nicht völlig ausgewaschen gewesen, und das darin befindliche Pyrogallol habe als Blutgift gewirkt und einen Zerfall zahlreicher Blutkörperchen und dadurch eine Steigerung der Harneisenmenge bewirkt, während der eigentliche Blutfarbstoff des Pyrogallolparhämoglobins unresorbirt in den Koth gegangen sei. Die Unrichtigkeit dieser Anschauung liess sich auf dreierlei Weise darthun:

1. Selbst bei 24stündiger Extraction mit Wasser lässt unser Präparat nichts in Lösung gehen, also auch kein Pyrogallol.

2. Verreibt man etwas von dem Pulver unseres Präparates mit einigen Cubikcentimetern 1%iger Blutlösung, so erfolgt selbst bei längerem Contact keine Zersetzung der Blutlösung und keine Aenderung des Spectrums.

3. Eine kleine Katze, welcher in Milch 10 g des Präparates gereicht wurden, bekam danach nicht das mindeste Unwohlsein und die Menge ihrer Blutkörperchen ging nicht herunter.

Aus diesen drei Thatsachen darf man mit ziemlicher Sicherheit schliessen, dass die durch unser Pyrogallol-Hämoglobin bedingte Steigerung der Harneisenmenge nicht auf eine schädigende Wirkung des Präparates auf das Blut des Versuchsmenschen zu beziehen ist.

Es erübrigt vielleicht noch darüber zu sprechen, dass die beiden mit Hämatin angestellten Versuche nicht ganz gleichmässig ausgefallen sind. Der zweite, mit dem alten Präparate angestellte, ist nämlich auffallender Weise günstiger ausgefallen als der erste mit dem frischen. Die vermehrte Eisenausscheidung beginnt beim zweiten Versuche allmählig, aber gleich am ersten Tage nach der Einnahme mit 24%, um erst am dritten Tage ihren Höhepunkt von 59% zu erreichen. Dagegen tritt hier der Abfall viel unvermittelter ein, als bei der dritten und vierten Versuchsreihe. Dieses abweichende Verhalten lässt sich

wohl auf die Zimmergymnastik zurückführen, welche ich während dieser Zeit eifrig betrieb. Es hatte sich nämlich bei mir während der vorhergegangenen Versuche, wo im Verlaufe von zwei Wochen hauptsächlich als Getränk Milch genossen worden war, eine hartnäckige Obstipation eingestellt, die mich zwang, früher meine Reihe von Analysen abzubrechen, als ich ursprünglich die Absicht hatte. Der länger anhaltende Genuss von Milch hat, wie es scheint, immer hartnäckige Obstipation zur Folge, denn auch Kussmanoff[1]) konnte diese Erscheinung an allen seinen recht zahlreichen Versuchsobjecten beobachten. Das nochmalige Auftreten einer Obstipation zu verhüten, schien es mir am zweckmässigsten, Hantelturnen zu treiben, was auch vollständig den gewünschten Erfolg hatte.

In der folgenden Tabelle sind die Zahlen verzeichnet, welche angeben, wieviel von dem in Form von Hämoglobin und seinen Derivaten eingenommenen Eisen durch den Harn wieder ausgeschieden worden ist. Natürlich ist die Berechnung des wieder ausgeschiedenen Eisens etwas willkürlich, weil sich darüber streiten lässt, welche Normalzahl man bei jeder Berechnung zu Grunde legen soll.

Präparat.	Eingenommen.	Ausgeschieden	
		absolut	in Proc.
Hämatogen in Form von Eidotter .	68,25 mg Fe	0,5 mg Fe	0,8 %
Frisches Hämatin	6,05 „ „	0,7 „ „	10,0 „
Altes Hämatin	8,95 „ „	1,5 „ „	16,6 „
Krystallinisches Hämoglobin . . .	11,19 „ „	0,8 „ „	17,0 „
Pyrogallol-Hämoglobin	9,73 „ „	2,1 „ „	21,6 „

Diese Tabelle besagt, dass vom Eisen des Pyrogallolderivats des Blutes doppelt so viel im Harn wiedererschien als von dem Eisen des Hämoglobins und Hämatins. Hämatogen ist im Vergleich mit den Blutfarbstoffpräparaten äusserst minderwerthig. Ob wir aus unseren Versuchen schliessen dürfen, dass auch vom Pyrogallolderivate doppelt so viel resorbirt wurde als vom Hämoglobin und Hämatin, lässt sich nicht direct beweisen, aber es ist doch äusserst wahrscheinlich. Ja es lässt sich sogar vermuthen, dass von allen vier Präparaten viel mehr resorbirt worden ist, als dem im Harn wiedererschienenen Eisen entspricht, denn wir wissen ja, dass von dem im Körper circulirenden Eisen nur der kleinere Theil im Harn, der weitaus grössere Theil aber im Koth zur Ausscheidung kommt und zwar nach Bunge durch Vermittelung der Darmdrüsen und nach Kunkel durch die Galle. Es ist daher sehr wohl denkbar, dass von unseren Präparaten nicht 17,0 und 21,6 %, sondern vielleicht doppelt so viel und noch mehr resorbirt worden sind.

Es fragt sich jetzt, warum nach Einnahme von Blutfarbstoff und seinen Derivaten die Menge des Harneisens auf vier Tage ver-

[1]) Kussmanoff, Ausscheidung der Harnsäure bei absoluter Milchdiät. Inaug.-Dissert. Dorpat 1885.

mehrt wird, nach Einnahme von Eidottern aber unvergleichlich viel weniger. Die Erklärung dieser Erscheinung ist, glaube ich, erstens in gewissen Eigenschaften des Hämatogens, zweitens in den recht grossen Quantitäten anderer Eibestandtheile, welche von mir neben dem Hämatogen genommen wurden, zu suchen. Es ist nämlich die Gruppe der Nucleïne, zu denen das Hämatogen gehört, eine durch nur geringe Verdaulichkeit ausgezeichnete Körpergruppe. In Hoppe-Seyler's Laboratorium angestellte Versuche[1]) ergaben, dass das Nucleïn ebensowenig bei der künstlichen Pankreasverdauung angegriffen wird, wie bei der künstlichen Magenverdauung. Es kann aber eine so beträchtliche in den Magendarmkanal eingeführte Menge von Eiweissstoffen, wie sie in 19 oder 20 Eidottern enthalten ist, der Resorption der schon an und für sich schwer verdaulichen Nucleïne nur im Wege stehen. Weiter ist aber das Eisen im Nucleïn weit lockerer gebunden, als das Eisen im Hämoglobin oder Hämatin: während es im Pyrogallol-Hämoglobin, Hämatin oder Hämoglobin nur nach vorausgegangener Veraschung mit den gewöhnlichen Reagentien erkannt werden kann, ist es im Nucleïn des Eidotters auch ohne Verbrennung durch diese nachzuweisen. Fügt man z. B. zur Lösung des Hämatogens Schwefelammonium hinzu, so tritt nach einiger Zeit eine Farbenveränderung ein; die Lösung färbt sich erst schwach grünlich, schliesslich aber schwarz und undurchsichtig, indem das Hämatogen zerstört und Schwefeleisen gebildet wird, während das Hämoglobin und seine Derivate vom Schwefelammonium bei entsprechender Verdünnung nicht angegriffen werden. Weiter ist zu bedenken, dass so grosse Quantitäten von stark fetthaltigem Eidotter, in den Magendarmkanal gebracht, leicht abnorme Zersetzungsvorgänge im Darminhalt hervorrufen, was z. B. bei den Versuchshunden von Socin offenbar regelmässig der Fall war, da diese Thiere jedes Mal nach dem Eidotterfrass heftige Durchfälle bekamen. Dass eine so leicht zersetzliche Substanz wie das Hämatogen bei solchen abnormen Zersetzungsvorgängen im Darminhalt unter Abspaltung von Eisenoxyd zum grössten Theil zerfällt, erscheint im hohen Grade wahrscheinlich. Dieses abgespaltene Eisenoxyd ist aber als anorganisches Eisen eo ipso von der Resorption ausgeschlossen. Auf diese Weise, glaube ich, muss sich auch die Erscheinung erklären lassen, dass Socin jedes Mal im Kothe seiner Versuchshunde, die nichts anderes als Eidotter zu fressen bekamen, neben Eisen in organischer Form auch Eisen in anorganischer Form fand.

Es freut mich zum Schlusse meiner Arbeit mittheilen zu können, dass die von mir constatirte Thatsache der Resorptionsfähigkeit des Hämoglobins auch von anderer Seite eine Bestätigung gefunden hat. Meine Arbeit lag bereits druckfertig vor, als die neueste Nummer der Pharmaceutischen Zeitung (Nr. 38, vom 13. V. 1891) ein kurzes Referat einer Arbeit von Pietro Castellino[2]) brachte, welche über den therapeutischen Werth des Hämoglobins handelt. Ihre Ergebnisse, heisst es im Referat, sind im Wesentlichen die, dass das Hämoglobin

[1]) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. **1**, 1877.

[2]) Sul valore terapeutico della Emoglobina. Rivista clinica, anno **29**, settembre 1890.

von Patienten constant und schnell resorbirt wird, und dass sich dasselbe vor anderen Eisenmitteln durch die Schnelligkeit der Wirkung auszeichnet. Da die Originalarbeit hier nicht zu beschaffen war, so ist es mir leider versagt gewesen, einen genaueren Einblick zu erhalten, auf welche Weise Pietro Castellino zu diesem Resultat gekommen ist. Nur so viel weiss ich, dass der Schluss, dass das Hämoglobin rasch und constant resorbirt wird, nur aus der Beobachtung am Krankenbett gezogen worden ist, ohne eine einzige quantitative Eisenanalyse des Harns. Es sollte mich freuen, wenn in Ost- und Westeuropa durch meine Arbeit der Anstoss dazu gegeben würde, mit den verschiedensten Derivaten des Blutfarbstoffes an Patienten unter Zuhülfenahme genauer Harnanalysen und quantitativer Blutanalysen der Patienten therapeutisch vorzugehen. Dass dabei nicht geschadet wird, dafür stehe ich ein. Dass dabei Nutzen gestiftet wird, das wage ich zu hoffen, kann es aber bis jetzt noch nicht beweisen, da mir das nöthige Patientenmaterial fehlt. Derartige Versuche würden in erster Linie mit den von Prof. Kobert dargestellten Reductionsproducten des Blutfarbstoffes anzustellen sein, deren Darstellung für den Handel durch eine solide Fabrik hoffentlich nicht mehr lange auf sich warten lassen wird. Wenigstens hat die Firma E. Merck versprochen, das Pyrogallol-Hämoglobin unter dem Namen Hämogallol in den Handel zu bringen.

V.

Mikroskopische Untersuchungen über die Vertheilung des in grossen Dosen eingespritzten Eisens im Organismus.

Von

Eugen Stender aus Curland.

Mit 3 Tafeln in Farbendruck.

I. Uebersicht der einschlägigen wichtigeren Arbeiten.

Es ist selbstverständlich, dass in den drei Arbeiten, welche der hier folgenden vorangehen, schon die Literatur nach mehreren Richtungen hin genügend berücksichtigt worden ist. Da ich jedoch nicht zu hoffen wage, dass jeder Leser meiner Arbeit die vorhergehenden wirklich durchstudirt hat, so muss man mir gewisse Wiederholungen verzeihen.

Die Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Organismus unter normalen Verhältnissen und bei künstlicher Eisenzufuhr war von jeher eine vielumstrittene. Von den Wegen, die hierbei normaliter, d. h. ohne dass Eisen in medicamentöser oder toxischer Form eingeführt worden ist, in Betracht kommen, sind hauptsächlich zu nennen: die Niere, die Leber und die Darmschleimhaut. Was die Darmschleimhaut anlangt, so sprachen bereits 1852 F. Bidder und C. Schmidt[1]) die Meinung aus, dass sie vorzugsweise den Ort der normalen Eisenausscheidung darstelle, da nach ihren Versuchen der Eisengehalt der Fäces hungernder Thiere sich zu dem des gleichzeitig ausgeschiedenen Harns, wie 6 bis 10 : 1 verhalte. Dem gegenüber aber behauptete schon 1876 M. J. Dietl[2]), der die Fäces eines auf eisenarme Kost gesetzten Hundes untersuchte und dabei eine Mehrausscheidung des Eisens im Vergleiche zur Einnahme im Ver-

[1]) F. Bidder und C. Schmidt, Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel, Mitau und Leipzig 1852, p. 411.

[2]) M. J. Dietl, Experimentelle Studien über die Ausscheidung des Eisens. Sitzungsbericht d. Königl. Akad. d. Wissensch. Bd. **71**, Abth. III. Wien 1875, p. 420.

hältniss von 1 : 2,27 fand, dass die Leber das Organ für die Eisenausscheidung sei, da die Galle das eisenreichste Secret darstelle, eine Ansicht, welche neuerdings durch Kunkel[1]) eine gewisse Bestätigung erhalten hat, denn dieser sagt: „es kann kaum zweifelhaft sein, dass die Galle der wesentlichste Ausscheidungsweg für das Eisen ist.“ Die Ansicht von Bidder und Schmidt einerseits und von Bunge andererseits, dass das trockene Darmepithel enorm eisenreich, nach Bunge eisenreicher als das Hämoglobin sei, lässt Kunkel nicht gelten, indem er die Zahlen von Bidder und Schmidt als mit einem Rechnungsfehler behaftet hinstellt und es als das Ungezwungenste erklärt, das von Bidder und Schmidt gefundene Eisen auf die Galle und nicht auf die Darmepithelien zu beziehen. Betreffs der Niere ist zu bemerken, dass Hamburger[2]), Gottlieb[3]) und Andere constant Eisen im normalen Harn fanden. Eine neuere Angabe Socin's[4]), dass filtrirter Harn bei gewöhnlicher Nahrung keine quantitativ bestimmbare Eisenmengen enthalte, ist noch in letzter Zeit durch Damaskin[5]) und Kumberg[6]) zurecht gestellt worden. Nach diesen Autoren findet sich im Harn ausnahmslos Eisen, wenn auch die Menge unter Umständen bedeutenden Tagesschwankungen unterliegt.

Auch für das künstlich zugeführte Eisen kommen als Ort der Ausscheidung namentlich Niere, Leber und Verdauungstractus in Frage; doch finden sich auch hierüber die verschiedensten und vielfach sich widersprechenden Angaben in der Literatur, und erst eine vor einigen Wochen erschienene Arbeit von Jacobj[7]) hat in diese Streitfrage Klarheit gebracht. Es ist hierbei nicht gleichgültig, in welcher Weise das Eisen gegeben wird, denn Eisensalze in geringen Dosen per os dem gesunden Menschen gereicht, gelangen nach den Erfahrungen unseres Laboratoriums wahrscheinlich gar nicht zur Resorption und sind von keinem Einfluss auf die normale Ausscheidung des Eisens durch die Niere. Die Angabe mancher Autoren, wie E. Wichert[8]), Jablonowski[9]) und I. Novi[10]), nach denen das Eisen, auch per os genommen, zur Resorption gelangt, hat soeben in Kunkel einen warmen Vertheidiger

---

[1]) A. J. Kunkel, Zur Frage der Eisenresorption. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. **50**, 1891, p. 21. Diese Arbeit erschien erst, als die vorliegende bereits im Abdruck begriffen war.

[2]) E. W. Hamburger, Ueber die Aufnahme und Ausscheidung des Eisens. Zeitschr. f. physiolog. Chemie, herausgegeben von Hoppe-Seyler. Bd. **2**, 1878, p. 192. — Vergl. auch E. W. Hamburger, Ueber die Resorption von Arzneistoffen durch die Vaginalschleimhaut. Prager Vierteljahrsschr. f. d. prakt. Heilkunde. Jahrg. **33**, Bd. **2** (d. ganze Folge Bd. **130**), 1876, p. 147.

[3]) Gottlieb, Beiträge zur Kenntniss der Eisenausscheidung durch den Harn. Archiv f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. **26**, 1890, p. 139.

[4]) C. A. Socin, In welcher Form wird das Eisen resorbirt? Zeitschr. f. phys. Chemie von Hoppe-Seyler. Bd. **15**, Heft 2., 1891, p. 93.

[5]) Damaskin, siehe dieses Bändchen, p. 40.

[6]) Kumberg, siehe dieses Bändchen, p. 69.

[7]) Jacobj, Ueber das Schicksal der in das Blut gelangten Eisensalze. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. **28**, 1891, Sonderabdruck.

[8]) Eric Wichert, Ueber den Uebergang von Metallsalzen in die Galle. Inaug.-Diss. Dorpat 1860.

[9]) J. Jablonowski, De Santonini, Berberini, Narcotini, Arbutini, Citratis ferrici intra organismum humanum rationibus. Inaug.-Diss. Dorpat 1858.

[10]) Ivo Novi, Il ferro nella bile. Annali di Chim. e di Farmac. Vol. 11, 1890, p. 1; cf. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1891, Nr. 16, p. 291.

gefunden, ist für den Menschen aber noch unbewiesen. Die Behauptung Gottlieb's[1]), dass per os eingeführte Eisensalze die normale Eisenausscheidung durch den Harn auf Null herabsetzen, hat durch Kumberg an Glaubwürdigkeit verloren. Werden hingegen Eisensalze subcutan oder intravenös injicirt, so wird das Eisen nach übereinstimmender Angabe fast aller Autoren [A. Mayer[2]), Kölliker und Müller[3]), Quincke[4]), Glaevecke[5]), Jacobj[6])] sicher durch die Niere ausgeschieden; aber schon A. Mayer kam zu dem Resultat, dass nur ein kleiner Theil des verwandten Eisens auf diesem Wege wieder zum Vorschein kommt, ein Befund, der wiederholt von Andern bestätigt worden ist. Nach Jacobj (l. c.) beginnt die Eisenausscheidung durch die Niere in kurzer Zeit (20 Min.) nach der intravenösen Injection, ist aber, was den Eisennachweis durch Schwefelammonium anlangt, bereits nach 3 Stunden beendet, wobei von dem eingespritzten Eisen nur 1—5% im Harn wiedererscheinen. Zaleski[7]) und Kunkel (l. c.) sind der Meinung, dass das Eisen zum Unterschiede von andern Metallen nur durch die Leber ausgeschieden werde; Aehnliches hat vor ihnen auch der schon genannte E. Wichert behauptet. Letzterer ist der Ansicht, dass Eisen, per os gegeben, in die Galle übergeht, und in derselben als tauro- und glycocholsaures Natrondoppelsalz wiedergefunden wird. Diese Anschauung ist aber nach meiner Ansicht nicht mehr zu halten, seitdem Hamburger[8]) und Andere den Nachweis geführt haben, dass durch die Galle nur minimale Eisenmengen ausgeschieden werden. Da, falls meine Ausführungen richtig sind, die Leber für die Eisenausscheidung gar nicht und die Niere nur für einen kleinen Bruchtheil des zugeführten Eisens in Betracht kommt, so fragt es sich, ob nicht der Darm hierbei eine Rolle spiele, und in der That hat schon 1850 A. Mayer eine Ausscheidung des Eisens durch die Darmschleimhaut constatiren können: Mayer und Buchheim fanden wenige Stunden nach Injection von Eisensalzen in die V. jugularis nüchterner Thiere das Metall in grossen Massen im Darm wieder, während sie nur geringe Mengen im Harn nachweisen konnten. Dass das Eisen aus der Galle stammte, kann nach Mayer nicht angenommen werden, da ihre geringe Quan-

---

[1]) Gottlieb, l. c.

[2]) A. Mayer, De ratione, qua ferrum mutetur in corpore. Inaug.-Diss. Dorpat 1850.

[3]) Kölliker und Müller, Verhandl. der phys.-med. Ges. zu Würzburg, Bd. **6**, 1856, p. 516.

[4]) Quincke, Zur Physiologie und Pathologie des Blutes. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. **33**, p. 30.

[5]) Glaevecke, Ueber subcutane Eiseninjectionen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **17**, 1883.

[6]) Jacobj, Ueber Eisenausscheidung aus dem Thierkörper nach subcutaner und intravenöser Injection. Inaug.-Diss. Strassburg 1887.

[7]) St. Zaleski, Zur Frage über die Ausscheidung des Eisens aus dem Thierkörper und Zur Frage über die Menge dieses Metalls bei hungernden Thieren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **23**, p. 317.

Siehe auch: St. Zaleski, Studien über die Leber. Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. **10**, 1886, p. 479.

[8]) E. W. Hamburger, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. **4**, 1880, p. 248. Kunkel hat allerdings neuerdings die Hamburger'schen Angaben über die minimale Eisenausscheidung in der Galle sehr in Frage gestellt.

tität in keinem Verhältniss zu der bedeutenden Menge des ausgeschiedenen Eisens stand. Wenngleich Kölliker und Müller nach subcutaner Injection von Eisensalzen nur in der Niere, nicht im Magen und Darm das Eisen wiederfinden konnten, wenngleich Quincke[1]) selbst nach Injection bedeutender Eisenmengen ins Blut im Secrete Thiry'scher Darmfisteln kein Eisen nachweisen konnte, und wenngleich endlich Glaevecke's (l. c.) mikroskopische Untersuchungen ebenfalls im Darm kein Eisen ergaben, so sprechen doch, wie auch Cahn[2]) nach Analogie mit dem Mangan hervorhebt, verschiedene Thatsachen für die Ausscheidung durch den Darm. So fand Jacobj bei der Section eines mit 85,3 mg Eisen vergifteten Hundes deutliche grüne Streifung im ersten und mittleren Drittel des Dünndarms und dunkelgrüne Färbung des Magens, Colons, Coecums nach Einwirkung von Schwefelammonium, und auch Hamburger hält es für wahrscheinlich, dass die Hauptmasse des Eisens durch den Darm ausgeschieden wird. Diese Ausscheidung durch den Magendarmtractus ist neuerdings auf chemischem Wege von Jacobj und von Gottlieb[3]) unzweifelhaft nachgewiesen worden. Ersterer injicirte einem Hunde von 6 Kilo, der durch eine vorausgegangene Abführ- und Hungerkur vorbereitet war, allmählig in die Schenkelvene eine Lösung des weinsauren Eisenoxyddoppelsalzes, enthaltend im Ganzen 14 mg Fe (= 2,4 mg pro Kilo) und liess ihn nach einer halben Stunde verbluten. Darauf wurden die Organe, darunter auch der Darm und der Darminhalt, eingeäschert und auf ihren Eisengehalt geprüft. Es fanden sich

in der Darmwand	4,75%	des eingespritzten Eisens wieder.
im Darminhalt	1,60%	
im Ganzen	6,35%	

In einem zweiten Versuch erhielt ein Hund von 7,5 Kilo im Ganzen 200 mg Fe (= 26,7 mg pro Kilo) und wurde nach 1¼ Stunden entblutet. Es fanden sich

in der Darm- und Magenwand	12,7%	des eingespritzten Eisens wieder.
im Darm- und Mageninhalt	2,4%	
im Ganzen	15,1%	

Durch die Darmwand waren also 1,6% resp. 2,4% Fe bereits ausgeschieden und eine weitaus grössere Menge war in der Ausscheidung begriffen. Die Galle enthielt dagegen nicht mehr Eisen, als normal. Aus dem Blut verschwindet das Eisen nach Jacobj in 2—3 Stunden. Die Leber enthielt 105,4 mg Fe, die Milz 9 mg, ein Theil davon ist auf Rechnung des in diesen Organen noch befindlichen Blutes zu setzen. Immerhin meint Jacobj, dass 40% des injicirten Fe auf die Leber entfallen. Die Ausscheidung durch den

---

[1]) Quincke, Ueber die Ausscheidung von Arzneistoffen durch die Vaginalschleimhaut. Arch. f. Anat., Phys. u. wiss. Med. (Reichert & Du Bois). Leipzig 1866, p. 150.

[2]) Jos. Cahn, Ueber die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Mangans im Organismus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 18, 1884, p. 146.

[3]) Diese zweite Arbeit Gottlieb's erschien in der Zeitschrift für physiol. Chemie erst, als vorliegende Arbeit bereits bis zur Correctur des Abdruckes gediehen war und musste daher wie die von Kunkel fast unberücksichtigt bleiben.

Harn lässt sich bereits nach 5 Minuten beobachten; sie nimmt ab, sobald das Eisen in die Portalvene gespritzt wird. Auf Grund seiner Versuche kommt Jacobj zu folgendem Ergebniss: „Von dem in das Blut injicirten Eisensalz wird innerhalb der nächsten Stunden nach der Injection nur ein sehr kleiner Theil (etwa 10%) mit dem Harn, Darmsecret und der Galle zur Ausscheidung gebracht, die Hauptmasse (gegen 50%) wird in der Leber, der Rest in anderen Organen (Milz, Niere, Darmwand) deponirt, und zwar ist diese Ablagerung innerhalb 2—3 Stunden beendet, so dass nach dieser Zeit das Blut von dem eingeführten Metall befreit ist.“ Auch Gottlieb hat überzeugend nachgewiesen, dass sich die Leber mit dem Eisen stark anreichert, wenn man Eisen subcutan einführt.

Mikroskopische Untersuchungen über die Eisenablagerung in den Organen bei künstlicher Eisenzufuhr liegen hauptsächlich von Quincke, der bei Thieren eine Transfusion gleichartigen Blutes machte und in Folge der entstandenen Plethora reichlichen Zerfall rother Blutkörperchen und nachfolgende Ablagerung des aus ihnen stammenden Eisens in verschiedenen Organen beobachtete, und von Glaevecke, der Thieren Eisensalze subcutan injicirte, vor, und ich verweise auf diese grundlegenden Arbeiten. In Kürze sei darüber nur Folgendes erwähnt:

In der Leber fand Quincke[1]) bei Schwefelammoniumbehandlung mikroskopischer Schnitte die Peripherie der Leberläppchen fast immer dunkler gefärbt, als das Centrum. Innerhalb der Blutbahn fanden sich zahlreiche dunkelgrüne bis schwarze Körner von 5—10—20 μ Durchmesser, welche in farblosen oder grünlichen Massen eingeschlossen waren, die nach Quincke als weisse Blutkörperchen anzusehen sind. Niemals fanden sich die Körner in den Leberzellen selbst. Nach Glaevecke zeigte die Leber, je nach der Zeit, die nach der Injection verflossen war, ein verschiedenes Bild. In den ersten 9 Stunden waren alle Zellen diffus gefärbt und beherbergten mehr oder weniger feine Körner. Späterhin waren nur die Randpartien der Leberläppchen diffus gefärbt, ohne Körnchen zu enthalten. Diese Färbung nahm gegen Ende der Ausscheidung immer mehr und mehr ab.

In der Milz fand Quincke dieselben Körnchen, wie in der Leber, aber auch in den Pulpazellen; bei Glaevecke wurde die Milz durch die Injection nicht beeinflusst.

Die Niere ergab bei Quincke ein negatives Resultat. Glaevecke hatte, je nachdem sie in den ersten 9 Stunden nach der Injection oder später untersucht wurde, einen verschiedenen Befund zu verzeichnen: stets aber waren, wie auch schon Kobert[2]) früher angegeben hatte, die Glomeruli frei von Eisen. Die Nieren frühzeitig secirter Thiere zeigten eine bedeutend stärkere Eisenablagerung in Rinde und Mark, als die später secirter. Die Ablagerung fand sich in den gewundenen und geraden Harnkanälchen. Kobert fand übrigens unter Umständen auch in der Bowman'schen Kapsel Eisen, und zwar sowohl, wenn der Blutdruck erniedrigt war (durch die Eisenvergiftung selbst oder durch eingeleitete Chloralnarkose), als auch wenn die Niere durch eine chronische Vergiftung in einen pathologischen Zustand gebracht worden war. Den Glomerulus fand Kobert nur dann von Metall frei, wenn er spätestens 30 Minuten nach der Einspritzung die Niere dem noch ganz normalen Thiere exstirpirte.

Der Magen-Darmkanal war von Quincke nicht untersucht worden, nach Glaevecke ergab er einen negativen Befund.

---

[1]) Quincke, Ueber Siderosis. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. **25** u. **27**, 1880, p. 580 resp. 193.

[2]) R. Kobert, Zur Pharmakologie des Eisens und Mangans. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **16**, 1883, p. 384. Vergl. St. Petersb. med. Wochenschr. 1891, Nr. 9, Separatabdruck.

In einer Reihe anderer Versuche, bei denen Quincke[1]) sehr reichliche Bluttransfusionen in die Bauchhöhle gemacht hatte, ergaben sich dieselben Resultate, wie früher, nur dass in der Leber auch die Leberzellen Eisen enthielten. Ferner fand sich an den Epithelien der gewundenen Harncanälchen ebenfalls die Eisenreaction, die bei subcutaner Application gleichartigen Blutes stärker hervortrat, als an den Leberzellen.

Ueber Eisenablagerung in den Organen bei verschiedenen Krankheiten, die mit einem Zerfall rother Blutkörperchen verbunden waren, berichtet ebenfalls Quincke, ferner auch Peters[2]); meist hatten beide gleiche Befunde.

In Bezug auf die physiologischen Vorgänge, die bei der Eisenablagerung statt haben, sprechen sich sowohl Quincke als auch Peters dahin aus, dass die weissen Blutkörperchen bei der Ablagerung und dem Transport des aus zerfallenen rothen Blutkörperchen stammenden Eisens eine Hauptrolle spielen, indem sie sich mit dem Eisen beladen und dasselbe an den Ort seiner Bestimmung schleppen. Auch Kunkel[3]), der das aus Blutextravasaten stammende Eisen für Eisenoxydhydrat erklärt, betont es als eine Hauptaufgabe der Leukocyten, dass sie den Transport des Eisens besorgen.

Endlich beobachteten Minkowski und Naunyn[4]) bei Arsenwasserstoffvergiftung einen Zerfall rother Blutkörperchen und in Folge dessen eine Eisenablagerung in der Leber, die ihren Sitz theils in den von Quincke beschriebenen Leukocyten hatte, wobei in den letzteren das Eisen, wie bei Quincke, in Form rothgelber Klumpen und Körner abgelagert erschien. Zum Unterschiede davon trat bei subcutaner Injection von Eisensalzen in der Leber eine mehr diffuse Anfüllung der Zellen mit feinen, die Eisenreaction gebenden Körnchen auf.

Zum Schluss sei noch erwähnt, dass nach Wicklein[5]) der Eisengehalt der normalen Hundemilz sorgfältigen mikroskopischen Untersuchungen zufolge enorm schwankt, was bei Versuchen mit Eiseninjection nicht ausser Acht gelassen werden darf.

---

[1]) Quincke, Ueber perniciöse Anämie. Sammlung klin. Vorträge, herausg. von Volkmann, Nr. 100, 1876. Ferner Quincke, Weitere Beobachtungen über perniciöse Anämie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. **20**, 1877, p. 1.

[2]) G. Peters, Beobachtungen über Eisenablagerung in den Organen bei verschiedenen Krankheiten. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. **32**, 1883, p. 182. (Hierzu 2 Abbildungen der Eisenablagerung in der Leber.)

[3]) Kunkel, Ueber d. Vorkommen von Eisen nach Blutextravasation. Zeitschrift f. phys. Chemie. Bd. **5**, 1881, p. 40.

[4]) O. Minkowski u. B. Naunyn, Ueber den Icterus durch Polycholie und die Vorgänge bei der Leber bei demselben. Archiv für exp. Pathol. und Pharm. Bd. **21**, 1886, p. 19. (Hierzu Abbildg. v. blutkörperchenhaltigen Zellen, ferner Leberschnitten mit Eisenreaction.)

[5]) E. Wicklein, Untersuchungen über den Pigmentgehalt der Milz bei verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen. Virchow's Archiv. Bd. **124**, 1891, p. 1.

II. Eigene Versuche.

Bevor ich auf eine specielle Beschreibung meiner Versuche übergehe, schicke ich eine allgemeine Uebersicht über das Verfahren, dessen ich mich bediente, voraus. Die Versuche wurden jedes Mal in der Weise angestellt, dass Katzen, resp. Hunde ohne weitere Vorbereitung aufgebunden wurden, worauf ihnen Eisenlösungen in verschieden grosser Dosis langsam, mit kurzen Pausen nach je 1 ccm, in die freipräparirte Vena jugularis resp. bei Hunden auch in die Vena metatarsea injicirt wurde. Es muss bemerkt werden, dass sich als Injectionsflüssigkeit nur Lösungen organischer Eisenverbindungen brauchen lassen, da schon Quincke 1868 darauf aufmerksam gemacht hat, dass anorganische Eisenoxydsalze, ins Blut gebracht, Gerinnung hervorrufen, während Verbindungen des Eisens mit Citronen-, Wein-, Aepfelsäure, mit Soda alkalisch gemacht, diese Eigenschaft nicht haben. H. Meyer und Fr. Williams[1]) benutzten derartige schwach alcalische Lösungen zu ihren berühmten Versuchen; Jacobj benutzte zu subcutanen Injectionen eine frisch bereitete Lösung von weinsaurem Eisenoxydnatron, während in Glaevecke's Versuchen Ferrum citricum oxydatum am besten resorbirt wurde. Endlich sei hier erwähnt, dass nach Kunkel die subcutane Application von eisenhaltigen Medicamenten keine zweckmässige Form ist, da die Thiere diese Eiseninjectionen schlecht vertrügen. Ich bediente mich Anfangs einer Lösung von citronensaurem Eisenoxydnatron, die in 1 ccm 50 mg Substanz und zwar 10 mg Fe enthielt; darauf, als während einer Injection das Präparat ausgegangen war, ging ich zu einer Lösung von eigens zum Zweck wissenschaftlicher Untersuchungen von dem bekannten Pharmaceuten, Herrn Dr. Hornemann in Halle, sorgfältig dargestelltem Ferrum oxydatum saccharatum solubile über. In der Regel enthielten 3,0 der letzteren Lösung 1,0 Substanz. Die Substanz enthielt 10% Eisenoxyd; also waren 3 ccm Lösung = 1,0 Substanz = 0,1 Eisenoxyd (Fe_2O_3) = 0,07 Fe. Hierbei stellte sich die auffallende Thatsache heraus, dass bei Application des Eisens in letzterer Form die von H. Meyer und Fr. Williams[2]) für Hunde angegebene Maximaldosis von 20—50 mg pro Kilo Thier mit Leichtigkeit ertragen wurde, ja sogar um das Mehrfache überschritten werden konnte, ohne das Thier zu tödten. Die Thiere wurden theils bei vollstem Wohlsein, theils in krankem Zustande getödtet, theils starben sie von selbst nach kurzer Zeit; Letzteres war aber nur die Folge sehr grosser Dosen. Die Katzen und ein Hund wurden entblutet, bei letzterem wurde an die Entblutung noch eine Durchspülung der Unterleibsorgane nach der Zaleski'schen Methode angeschlossen. — Nach der Section wurden kleine Stücke der sorgfältig mit Wasser abgespülten Organe (also auch der Darmschleimhaut!) theils zu makroskopischer Betrachtung in Reagensgläschen mit

---

[1]) H. Meyer u. Fr. Williams, Ueber acute Eisenwirkung. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. **13**, 1881, p. 73.

[2]) l. c.

Schwefelammonium gethan, theils zu mikroskopischen Untersuchungen in Alkohol von steigender Concentration gebracht und in Collodium eingebettet. Darauf wurden Mikrotomschnitte von verschiedener Dicke (10—20 μ) angefertigt. Als Reagens auf Eisen diente meist Ferrocyankalium + Salzsäure, Substanzen, die in der von R. Schneider[1]) angegebenen Methode zur Verwendung kamen. Obgleich Quincke der Eisenreaction mit Schwefelammonium den Vorzug giebt und auch Kunkel diese Methode als die beste rühmt, so kann ich doch neben jener als mikrochemisches Reagens auf Eisen nach meinen Erfahrungen die Berlinerblaureaction, wie sie namentlich von Perls[2]), M. R. Schmidt[3]), Zaleski[4]), R. Schneider angewandt wurde, bedeutend mehr empfehlen. In richtiger Weise gehandhabt, hat sie so viele Vortheile dem Schwefelammonium gegenüber, dass ich sie fast ausschliesslich in Anwendung brachte. Sie giebt viel deutlichere und schärfere Bilder, als das Schwefelammonium, lässt nebenbei eine Färbung des Objects zu und kann vor allen Dingen auch zu Dauerpräparaten benutzt werden, während schon Quincke es als einen Nachtheil des Schwefelammoniums bezeichnet, dass bei seiner Verwendung weder eine Färbung der Schnitte noch eine Conservirung der Eisenreaction möglich sei. Ich liess die Objecte längere Zeit, etwa eine halbe Stunde und noch länger, in einer 1,5%igen Ferrocyankaliumlösung liegen und brachte sie darauf auf kurze Zeit in 0,45%ige Salzsäurelösung. Dabei kann die Entstehung der Reaction, namentlich bei stark eisenhaltigen Organen, wie Leber, Milz, aber auch Niere, Darmwand etc. schon mit unbewaffnetem Auge mehr oder weniger deutlich verfolgt werden. Nach gründlichem Abspülen in destillirtem Wasser kam darnach ein Theil der Objecte in Alkohol, Origanumöl, Canadabalsam, ein anderer Theil wurde vorerst einer Tinction mit Alauncarmin, welches namentlich bei schwacher Färbung die Eisenreaction deutlich hervortreten liess, unterworfen. Die Oxydverbindungen des Eisens geben bekanntlich mit Ferrocyankalium + Salzsäure eine sehr schöne, tief blaue Reaction; jedoch kann ich nicht verschweigen, dass ich an Schnitten, die längere Zeit (einige Wochen) in 70%igem Alcohol aufbewahrt waren, nicht die erwartete blaue, sondern eine bisweilen deutlich grasgrüne Reaction erhielt. Einige Male versuchte ich in solchen Fällen, da ich eine Reduction zu Oxydul vermuthete, auch noch das Ferricyankalium als Reagens, welches mit Oxyduleisen zwar auch eine blaue Färbung geben soll, bei mir aber in den genannten Präparaten ebenfalls immer nur eine grüne Färbung hervorrief. Die übrigen in der Literatur für mikro-

---

[1]) Rob. Schneider, Ueber Eisenresorption in thierischen Organen und Geweben. Abdruck aus den Abh. d. Kgl. Preuss. Akad. d. Wissensch. zu Berlin vom Jahre 1888. Berlin 1888. Derselbe, Neue histol. Untersuchungen über die Eisenaufnahme des Proteus. Sitzungsber. d. Kgl. Preuss. Akad. der Wissensch. zu Berlin. Bd. **36**, 1890, Sitzung vom 17. Juli. — Beide Arbeiten mit vortrefflichen Abbildungen in Farben.

[2]) Journal f. pract. Chemie. Bd. **105**, 1868, p. 281.

[3]) M. R. Schmidt, Ueber die Verwandtschaft der hämatogenen u. autochthonen Pigmente u. deren Stellung zum sogen. Hämosiderin. Virchow's Archiv. Bd. **115**, p. 397.

[4]) St. Zaleski, Das Eisen der Organe bei Morbus maculosus Werlh. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Separatabdruck.

chemische Zwecke angegebenen Eisenreagentien, wie Rhodankalium + Salzsäure, Tannin + Salzsäure, Salicylsäure, kommen, wie Zaleski und R. Schneider hervorheben, ihrer verschiedenen Nachtheile wegen so gut wie gar nicht in Betracht.

In der oben angegebenen Weise wurden des Vergleiches wegen natürlich auch Präparate von normalen Katzen und Hunden angefertigt. Das Mikroskop, dessen ich mich bediente, stammte von Zeiss in Jena. Unter „schwacher Vergrösserung" ist in Folgendem Oc. 3, Obj. A (= 70fache Vergr.), unter „starker Vergrösserung" Oc. 3, Obj. D resp. E (= 325fache resp. 535fache Vergr.) zu verstehen. Ich möchte schliesslich noch ausdrücklich betonen, dass stets, namentlich bei der Herstellung der mikroskopischen Präparate, stählerne Instrumente nach Möglichkeit vermieden wurden und überhaupt die peinlichste Sorgfalt und Sauberkeit beobachtet wurde. Die drei dieser Arbeit beigegebenen Tafeln stammen, was die mikroskopischen Abbildungen anlangt, von mir selbst, während die makroskopischen mir von meinem Commilitonen Brehm unter meiner Aufsicht gezeichnet wurden. Für die Naturtreue derselben stehe ich durchaus ein.

Somit können wir zu den eigentlichen Versuchen übergehen, und zwar werde ich erst den Befund bei den unvergifteten und dann den bei den vergifteten Thieren schildern.

A. Normale Thiere.

Katze. Eine Katze wird durch ein Krampfgift (Hyaenanchin) binnen weniger Minuten getödtet und ohne Entblutung frisch secirt. Von dem ganzen, durchaus normalen Darmtractus werden in einer Entfernung von je 10 cm kleine Stückchen von etwa 1 cm Länge herausgeschnitten und in eine frisch bereitete Lösung von Schwefelammonium gelegt. In gleicher Weise werden auch Stückchen der Leber, Niere, Milz und des Magens behandelt. Die Organe nehmen darnach eine hellgrünliche Verfärbung an, die an Leber und Milz etwas intensiver auftritt. Der Darmtractus zeigt nur in einer gewissen Schicht einen hellgrünlichen Farbenton und hat sich im Uebrigen gar nicht verändert, namentlich nicht in der Schleimhaut.

Mikroskopische Schnitte werden von im Institute befindlichen, bereits in Collodium eingebetteten Präparaten einer andern Katze angefertigt und in der angegebenen Weise mit Ferrocyankalium und Salzsäure behandelt. Die Untersuchung ergiebt folgenden Befund:

Leber. Bei schwacher Vergrösserung keine Besonderheiten wahrzunehmen, bei starker ist an ganz vereinzelten Stellen eine schwache diffuse Blaufärbung einzelner Partien der Leberzellen zu erkennen. Gleichzeitig treten über den ganzen Schnitt zerstreut kleine, eben sichtbare blaue Punkte auf, die theils vereinzelt stehen, theils in kleinen Gruppen angeordnet sind und nirgends eine bestimmte Localisation erkennen lassen. Ungefärbte Präparate geben ein deutlicheres Bild als gefärbte.

Niere, Darmtractus, Magen. Auch über diese Organe lässt sich an mikroskopischen Schnitten über den Eisengehalt nichts Charakteristisches sagen. Dieselben blauen Punkte oder Körner, wie sie die Leber aufwies, konnten auch hier in sehr spärlicher Vertheilung gefunden werden.

An der Milz und den Lymphdrüsen konnte ich an den wenigen Schnitten, die ich untersuchte, keine Eisenreaction mit Sicherheit nachweisen.

Es liess sich also im Allgemeinen constatiren, dass die mikrochemische Eisenreaction an normalen Organen von Katzen nur recht spärlich auftritt, so dass man sie bei schwacher Vergrösserung leicht ganz übersehen kann.

Hund. Ein normaler Hund von 3200 g Gewicht, 6 Monate alt, wird behufs anderer Untersuchungen durch ein Herzgift (Muavin) acut getödtet und ohne Entblutung frisch secirt. Theile von Darm, Magen, Leber, Niere, Milz werden theils, wie bei der Katze, in Schwefelammonium, theils zu mikroskopischer Untersuchung in Alkohol gebracht. Der Befund an den makroskopischen Präparaten deckt sich mit dem bei der Katze angeführten.

Auch die mikroskopischen Schnitte boten im Allgemeinen bezüglich ihrer Eisenreaction keine Verschiedenheiten im Vergleich mit der normaler Katze dar. Nur in der Milz war an einzelnen Partien der Milzpulpa bei schwacher Vergrösserung eine diffuse Bläuung erkennbar; solche Stellen waren scheinbar ganz regellos über die ganze Milz verstreut. Stärkere Vergrösserungen ergaben auch die erwähnten blauen Eisenkörnchen. Die Malpighischen Körperchen sind frei von Eisen. An einer Stelle fand sich im Bereich eines Blutgefässes eine massenhafte Ansammlung intensiv blau gefärbter rundlicher Gebilde, die den später zu beschreibenden, die Berlinerblaureaction gebenden Leukocyten der pathologischen Präparate glichen. Ich komme auf die Deutung dieses Befundes später zurück.

Am Dünndarm wäre noch zu erwähnen, dass besonders an den lymphatischen Apparaten desselben hier und da Eisen in Form blauer Punkte in etwas reichlicherer Menge nachweisbar war, aber keineswegs etwa überall.

Es liessen sich also weder bei der Katze noch beim Hunde im unvergifteten Zustande Organe finden, welche durchweg bei makroskopischer oder mikroskopischer Untersuchung auffallende Eisenreaction zeigten.

B. Mit Eisen vergiftete Thiere.

Versuch I. Katze. 6. II. 9 h. 45 m. Eine Katze von 3500 g wird aufgespannt und ihr in die frei präparirte, mit einer Canüle versehene linke V. jugularis langsam innerhalb 9 Minuten vermittelst einer Pravaz'schen Spritze eine citronensaure Eisenoxydnatronlösung, enthaltend im Ganzen 90 mg Fe d. h. **26 mg Fe pro Kilo** injicirt. In dem während der Injection gelassenen Harn weder mit Essigsäure + Ferrocyankalium resp. Ferricyankalium, noch mit Schwefelammonium Eisen direct nachzuweisen. Nach dem Losbinden verhält sich die Katze vollkommen normal, und auch am Nachmittage sind keine Veränderungen in ihrem Befinden wahrzunehmen. Harn hat sie während dieser Zeit nicht gelassen.

4 h. 20 m. Die Katze wird bei vollstem Wohlsein durch Entbluten aus der V. jugularis und A. carotis getödtet. Die dabei gewonnene Blutmenge beträgt etwa 80 ccm; beim Defibriniren keine Abnormitäten in Bezug auf die Fibringerinnung. Beim Stehen senken sich die Blutkörperchen des defibrinirten Blutes ganz so, wie es bei Katzen gewöhnlich der Fall ist, ab, so dass etwa 50% Serum gewonnen werden. Dieses Serum ist nur spurweise durch einige beim Schlagen des Blutes aufgelöste rothe Blutkörperchen geröthet. Mit Schwefelammonium versetzt liefert es keinen Niederschlag, selbst nicht beim Stehen, sondern nur eine schwache Grünfärbung. Die Blutkörperchen haben die normale Gestalt und Farbe.

Bei der Section finden sich in der Harnblase ca. 18 ccm Harn von etwas dunklerer Farbe, als normal, und ohne Bodensatz. Mit 3 ccm Schwefelammonium versetzt bildet derselbe einen so reichlichen Niederschlag von intensiv schwarzer Farbe, dass sich nach 12stündigem Stehen kaum eine 1 cm hohe Schicht Flüssigkeit von gelblich grüner Farbe über dem schwarzen Pulver im Reagensglase abgesetzt hat.

Die Organe der Brusthöhle zeigen nicht die geringste Abnormität, nur sind sie der Entblutung entsprechend auffallend blass. Die Organe der Unterleibshöhle sind gleichfalls ganz normal. Kleine Stücke der Organe (Magen und Darm, Milz, Niere, Leber) werden in der früher angegebenen Weise theils zu makroskopischer Betrachtung in Reagirgläschen mit Schwefelammonium gethan, theils behufs mikroskopischer Untersuchung in Alcohol aufbewahrt.

Nach mehrstündigem Stehen bieten die makroskopischen Präparate im Vergleich zu denen der normalen Katze auffallende Verschiedenheiten dar, indem die Darmstücke sämmtlich eine auffallend intensivere Grünfärbung zeigen, als die normalen; besonders deutlich aber ist die Differenz bei Niere und Leber, die

schwarzgrün erscheinen. Im Darmcanal aufgefundene Band- und Spulwürmer werden ebenfalls mit Schwefelammonium übergossen, wobei erstere sich nicht verändern, letztere dagegen in ihrer Längsmitte dunkelgrüne Streifen aufweisen.

Die mikroskopischen Präparate[1]) zeigen folgende Veränderungen an den Organen.

Leber. Bei schwacher Vergrösserung fällt eine diffuse Blaufärbung der Leber auf, und auch die starke Vergrösserung lässt eine diffuse Bläuung eines grossen Theils der Leberzellen erkennen; jedoch lassen sich in letzterem Falle auch die mehrfach beschriebenen, scharf abgegrenzten blauen Punkte auffinden. Hier und da heben sich innerhalb der Blutbahn Zellen von intensiverer Färbung ab, die offenbar mit den von Quincke beschriebenen eisenhaltigen weissen Blutkörperchen identisch sind. Es ist mir endlich gelungen, auf allen Schnitten massenhafte capilläre Hämorrhagien aufzufinden.

Niere. Die Glomeruli ohne Veränderung, Eisenreaction nur im Lumen der geraden und gewundenen Canäle, wo sie sich aus kleinen, dicht stehenden blauen Punkten zusammensetzt, die in ihrer Gesammtheit förmlich den Anschein langer blauer Würste haben. Auch hier wurden punkt- und strichförmige Hämorrhagien in keinem Schnitt vermisst.

Milz. Ein Theil der Pulpazellen zeigt eine diffuse blaue Verfärbung, die sonst nichts Auffälliges an sich hat; die Malpighi'schen Körperchen sind immer fast ganz frei und weisen nur sehr vereinzelt blau gefärbte Zellen auf. Hämorrhagien in der Milz ebenfalls in grösserer Anzahl zu sehen.

Magen. Die blauen Punkte sind über alle Schichten der Magenwand zerstreut, in der Drüsenschicht aber besonders zahlreich; eine besondere Localisation dieser Punkte nicht nachzuweisen. Sie sind weder hier, noch im übrigen Verdauungstractus in bedeutenderer Menge vertreten, immerhin aber weit häufiger, als an den normalen Präparaten. An einzelnen Stellen erscheinen namentlich an ungefärbten Präparaten einzelne Gruppen der Magendrüsen in ihrem Fundustheil diffus blau gefärbt, schliessen daneben aber auch die genannten blauen Körnchen ein, deren Sitz in den Zellen besonders an solchen Stellen mit grosser Deutlichkeit wahrzunehmen ist. Hämorrhagien habe ich in den wenigen untersuchten Schnitten nicht finden können.

Darm. Hier nichts besonders Charakteristisches zu sehen; häufig tritt die Eisenreaction nur sehr spärlich, kaum mehr als normal, auf. Auch hier sind die blauen Körnchen über das ganze Präparat zerstreut. Keine Hämorrhagien.

Versuch 2. Katze. 7. II. 4 h. Nachm. Eine Katze von ca. 3000 g erhält durch die rechte V. jugularis 9,1 ccm derselben Lösung, wie im ersten Versuch, im Ganzen also 91 mg Fe, d. h. **30 mg Fe pro Kilo.** Sie lässt während der Injection reichlichen Harn.

9. II. 3 h. 30 m. Die Katze wird, nachdem sie seit der Injection nicht die geringsten Vergiftungserscheinungen gezeigt hat, bei vollstem Wohlsein entblutet. Der intra vitam gelassene Harn (115 ccm) zeigt auf Zusatz von Schwefelammonium intensive Schwarzfärbung. In der Blase bei der Section 45 ccm gelblichen Harnes, der mit Schwefelammonium keine Eisenreaction giebt und auch nach genauer chemischer Analyse nicht mehr Eisen als normal, ergiebt. Die Niere hochgradig verfettet (bei Katzen bekanntlich eine normale Erscheinung), zeigt einige Einziehungen, sonst normal; ebenso sind auch die übrigen Organe (Lunge, Herz, Milz, Leber) anscheinend ganz normal. Sie werden ebenso wie beim ersten Versuch behandelt; die makroskopischen Präparate zeigen bei Einwirkung von Schwefelammonium dieselbe Schwarzgrünfärbung der Niere und Leber wie bei Eisen-Katze I. Das Blutserum ist, nachdem sich die Blutkörperchen abgesetzt haben, vollständig farblos, Schwefelammonium erzeugt in ihm keine Reaction.

Betreffs der mikroskopischen Präparate lässt sich Folgendes sagen:

Leber. Sie weist die Eisenreaction in Form der blauen Körnchen auf, die nicht sehr zahlreich sind, immerhin aber in grösserer Anzahl auftreten, als normal. Eine diffuse Blaufärbung nicht vorhanden. Hämorrhagien nicht zu finden.

Niere. Massenhafte blaue Körnchen zerstreut über das ganze Präparat; die Glomeruli sind nicht betroffen. Der ganze Befund zeigt nicht ein so charak-

---

[1]) Die Beschreibung der mikroskopischen Befunde bezieht sich immer auf bereits mit dem Eisenreagens behandelte Schnitte.

teristisches Bild wie bei Eisen-Katze I. Mehrere Stellen, in denen vielleicht Hämorrhagien stattgefunden haben, ergeben eine starke Eisenreaction.

Milz. Ausser reichlichen Eisenkörnchen finden sich auch hier, wie bei Eisen-Katze I, diffus bläulich gefärbte Stellen, die aber hier nicht so deutlich von dem übrigen Gewebe sich abheben wie dort. Die Malpighi'schen Körperchen sind frei. Hämorrhagien konnte ich nicht entdecken.

Magen. Dieselben Eisenkörnchen über die ganze Fläche und alle Schichten der Wand zerstreut. An einzelnen Stellen erscheint wiederum der Drüsengrund diffus blau gefärbt und erweckt den Anschein, als ob hier eine besonders starke Ausscheidung Statt hätte.

Dünndarm, Processus vermiformis, Dickdarm. Eisenkörner in derselben regellosen Vertheilung wie an anderen Organen; keine Besonderheiten. Die Eisenreaction immer stärker und häufiger als an normalen Präparaten. An vereinzelten Stellen des Proc. verm. lässt sich bei Benutzung der Schraube des Mikroskops mit grosser Deutlichkeit zeigen, wie die Körner an die Drüsenzellen gebunden sind, auch im Dickdarm finden sich solche Stellen. Hämorrhagien konnten an den wenigen untersuchten Schnitten nicht nachgewiesen werden.

Versuch 3. Katze. 11. II. 11 h. Eine Katze von ca. 1900 g erhält 6 ccm einer Lösung von Ferrum oxydatum saccharatum solubile = 210 mg Fe in die V. jugularis, **pro Kilo also 110 mg Fe.** Gleich nach der Injection ist die Katze noch anscheinend normal, wird jedoch nach ca. 15 Minuten somnolent und legt sich auf die Seite, welcher Zustand sich langsam so weit steigert, dass die in normaler Weise fortdauernden Herz- und Respirationsbewegungen die einzigen Lebensäusserungen sind. Die Hinterbeine sind paretisch, die Vorderbeine können aber noch gebraucht werden. Puls 184, Resp. 104 in der Minute.

3 h. 40 m. Das Thier wird aufgespannt, um entblutet zu werden. Der während dessen spärlich gelassene Harn färbt sich auf Zusatz von Schwefelammonium etwas grün. Nachdem die Entblutung eben begonnen hat, tritt der Tod ein, so dass nur ein kleiner Theil Blut gewonnen werden konnte. Darauf sofortige Section. Magen ganz blass, Darmschleimhaut mässig injicirt. In den unteren Lungenlappen beiderseits ein beginnendes Oedem. In der Galle mit Schwefelammonium keine Eisenreaction, im Blutserum dagegen eine schwarzgrüne Färbung. Die makroskopischen Präparate geben mit Schwefelammonium, wie bei den vorigen 2 Thieren, intensive Eisenreaction, d. h. Grünschwarzfärbung der Leber und Niere.

Mikroskopischer Befund:

Leber. Sehr starke Erweiterung der Capillaren; hier und da Hämorrhagien. In den Leberzellen selbst nur an ganz seltenen Stellen Eisenkörnchen, dagegen bietet sich an den Capillaren ein überaus auffallender Befund. Diese sind nämlich vollgepfropft mit einer Unzahl schwarzblauer Klumpen, die zweifellos als die Quincke'schen Leukocyten aufzufassen sind, in denen sich das Eisen abgelagert hat. Die Peripherie der Läppchen fand sich entsprechend den Angaben von Quincke und Glaevecke auch bei meinen Versuchen deutlich stärker afficirt. Das Ganze gewährt namentlich bei schwächerer Vergrösserung (70facher) ein höchst überraschendes Bild: von der V. centralis laufen die mit dicht gedrängt stehenden, blau gefärbten Leukocyten erfüllten Capillaren in zierlichen Radien nach der Peripherie, wo die blauen Klumpen sich immer näher aneinanderdrängen, und dabei wiederholt sich diese eigenthümliche Anordnung an jedem Läppchen mit derselben Regelmässigkeit und Deutlichkeit. Neben den Leukocyten erscheinen bei stärkerer Vergrösserung auch zahlreiche Körnchen von bald grösserem, bald geringerem Durchmesser; sie sind aber bedeutend kleiner als die Leukocyten.

Niere. Verstreute Körnchen im ganzen Präparat; kein charakteristischer Befund, jedenfalls keine so deutliche Anordnung des Eisens im Bereich der Canäle wie bei Eisen-Katze I. Hämorrhagien waren nicht zu entdecken, doch fühle ich mich nach Analogie mit den anderen Versuchen berechtigt, anzunehmen, dass bei Untersuchung zahlreicherer Schnitte, als es mir möglich war, sich doch wohl einige gefunden hätten.

Milz. Diffuse Blaufärbung an einer grossen Anzahl von Pulpazellen, auch massenhafte mit Eisen beladene Leukocyten. Letztere sind diffus blau gefärbt, enthalten aber daneben auch blauschwarze Klumpen, die sich von dem sie umgebenden, heller gefärbten Protoplasma deutlich unterscheiden. Hämorrhagien auch hier in ungeheurer Menge.

Der Magen-Darmtractus zeigte gegenüber den früheren Eisen-Katzen keine Besonderheiten, nur dass im Magen und Dickdarm sich Hämorrhagien fanden, die in der Submucosa ihren Sitz hatten und meist schon für das unbewaffnete Auge sichtbar waren. In ihnen hatte sich der Blutfarbstoff zum Theil schon zersetzt und gab dann auch Eisenreaction, die sich aus ähnlichen Körnchen, wie sie sonst gefunden werden, zusammensetzte, aber im Allgemeinen doch einen andern Eindruck machte. Endlich muss noch angeführt werden, dass in den lymphatischen Apparten des Proc. vermif., der sich auch durch eine stärkere Anhäufung der Eisenkörnchen auszeichnete, an einigen Orten dieselben eisenführenden Leukocyten wie in der Leber nachweisbar waren.

Versuch 4. Hund. 8. II. 4 h. 30 m. Ein Hund von 16,500 g erhält in die linke V. metatarsea 12 ccm einer Lösung von citronensaurem Eisenoxydnatron, enthaltend 120 mg Fe, und gleich darauf 10 ccm einer Zuckereisenlösung, enthaltend 233 mg Fe.

11. II. 10 h. Da gar keine Vergiftungserscheinungen eingetreten sind, bekommt der Hund in die andere V. metatarsea wieder 15 ccm und nach wenigen Minuten noch weitere 15 ccm der Zuckereisenlösung. Beide zusammen enthalten 700 mg Fe.

12. II. 11 h. Der Hund erhält bei vollstem Wohlsein in die linke V. jugularis wiederum 30 ccm der letztgenannten Lösung, enthaltend 700 mg Fe.

13. II. 10 h. Da in dem Befinden des Thieres noch immer nicht die mindesten Veränderungen eingetreten sind, erhält es noch 60 ccm der Lösung, enthaltend 1400 mg Fe. Die Injection wird innerhalb 40 Minuten vollendet. Im Ganzen erhielt das Thier binnen 6 Tagen 3153 mg Fe, d. h. **191 mg Fe pro Kilo.** Darnach sollen nach Aussage des Dieners um 2 h. Nachmittags die ersten lähmungsartigen Vergiftungserscheinungen aufgetreten sein, die leider nicht zu meiner Beobachtung gelangten. Der Tod trat um 4 h. ein. Section um 4 h. 30 m.

Blut dunkel, theerartig, gerinnt schwer. Die Harnblase enthält wenige Tropfen eines intensiv blutigen Harns, ihre Schleimhaut an vielen Stellen intensiv geröthet, ja schwarzroth. Nieren in Rinde und Mark auffallend dunkel, die Oberfläche mit kleinen Blutaustritten besetzt, Milz gross, blauschwarz. Darm etwas dunkler, als normal, Dickdarmschleimhaut durchweg geröthet, namentlich auf der Höhe der Falten, Dünndarm von oben bis unten geröthet. Je mehr man sich dem Magen nähert, desto auffallender ist die braungrüne Verfärbung der Darmschleimhaut. Magen mit Speisen stark gefüllt, daher geröthet. Eine eigentliche Darmentzündung nicht zu constatiren. In der Lunge ausgesprochenes Oedem. Linkes Herz stark contrahirt, rechtes Herz schlaff. Leber dunkler als normal.

In der Galle mit Schwefelammonium keine Eisenreaction, das Blutserum dagegen färbt sich grün.

Nach der Behandlung mit Schwefelammonium zeigen die makroskopischen Präparate folgende Veränderungen: Leber und Milz fast schwarz; Niere grün, besäet mit schwarzen Punkten; Darmtractus durchweg von diffus dunkelgrüner Farbe, der Sitz der Farbenveränderung hauptsächlich in der Mucosa; Herz bräunlich-grün; Lunge grün-schwarz; Harnblase grün, die Schleimhautoberfläche hier und da schwarz verfärbt.

Mikroskopischer Befund (hierzu Tafel II):

Leber. Die Leber repräsentirt im Allgemeinen dasselbe Bild wie bei der Eisen-Katze von Versuch III, nur dass alle Veränderungen im vorliegenden Falle viel deutlicher und schärfer ausgeprägt sind. Demgemäss enthalten die Capillaren eine grössere Menge Leukocyten und besonders auch feine Eisenkörnchen, und die Blaufärbung ist eine bedeutend intensivere; auch heben sich die Leberzellen an gefärbten Schnitten besser ab als an Katzenlebern, da letztere meist stark verfettet zu sein pflegen. Die Peripherie der Läppchen ist wiederum stärker befallen als das Centrum; die Capillaren sind deutlich erweitert, und die in ihnen stecken gebliebenen Leukocyten sind oft in Gruppen zusammengeballt. In Tafel II habe ich in der oberen Figur halbschematisch das Verhalten der Leberläppchen bei schwacher Vergrösserung (Ocular 3, Objectiv A Zeiss) und in der unteren Figur bei starker Vergrösserung (Oc. 3, Obj. D; Zeichenprisma) das Aussehen der Peripherie der Läppchen möglichst naturgetreu wiederzugeben versucht. Die blauen Körnchen und Klumpen sitzen, wie man sieht, im interacinösen Bindegewebe, während die Leberzellen selbst neben eigenthümlichen gelb gefärbten Schollen und Körnchen, die auch sonst in der Leber immer zu finden sind, nur wenig

Eisenkörnchen enthalten. An manchen Stellen lässt sich beobachten, wie diese eisenführenden Leukocyten sich innig den Leberzellen anlegen und mit Gruppen von Eisenkörnchen, die dann in den Leberzellen selbst ihren Sitz haben, in Berührung treten (cf. Bild); man kann sich hierbei nicht des Eindrucks erwehren, als ob hier eine besondere Art von Beziehung zwischen den Leukocyten und Leberzellen stattfinde. Hämorrhagien waren reichlich vorhanden.

Niere. In den stark erweiterten Capillaren unzählige Eisen-Leukocyten. Oft enthalten sie so viel Eisen, dass sie den Eindruck eines mit blauem Farbstoff injicirten Netzes machen. Auch die Glomeruli sind afficirt und ihre Gefässknäuel erfüllt von feinen Eisenkörnchen und deutlich erkennbaren Leukocyten; die Glomeruluskapsel ist meist frei von Eisen. Grössere und kleinere Hämorrhagien zahlreich vorhanden.

Milz. Bei Alauncarminpräparaten schillert die Milz in allen Farben. Die Pulpa besteht fast nur aus hellblauen Zellen und wird durchzogen von eisenfreien gelben Bindegewebsbalken. Die Gefässwände haben sich diffus grün gefärbt, während die Malpighi'schen Körperchen kein Eisen enthalten und als rothe Inseln leicht kenntlich sind. Ferner finden sich in grosser Menge schwarzblaue Leukocyten und die durch ihre goldgelbe Farbe sich auszeichnenden Hämorrhagien. Endlich lenken in der Milz eigenthümliche, in erheblicher Anzahl vertretene, schwarzblaue Gebilde von bald kreisrunder, bald ovaler Gestalt die Aufmerksamkeit auf sich. Sie setzen sich anscheinend aus Leukocyten zusammen, sind sehr viel kleiner als die Malpighi'schen Körperchen und liegen bald in dem Pulpagewebe der Milz, bald in der Nähe der Bindegewebsbalken. Immer sind ihre Contouren deutlich und auch Längsschnitte lassen Anfang und Ende der Gebilde gut erkennen. Sie sind fast stets von einem sichelförmigen Hohlraum umgeben, doch hängen sie ebenso regelmässig an einer Stelle noch mit dem umgebenden Gewebe zusammen. In ihrer Mitte lässt sich fast ausnahmslos eine etwas hellere Stelle auffinden, die einem Lumen ähnlich sieht. Ich werde bei der Deutung der Resultate auf diese hochinteressanten Gebilde noch zu sprechen kommen.

Magen-Darmtractus. Die Blutgefässe enthalten hier, wie überall, eine grosse Anzahl Leukocyten und Körnchen. In den Epithelzellen der Zotten und Drüsen nur an äusserst seltenen Stellen Eisenkörnchen zu entdecken; im Allgemeinen sind sie, wie auch das Lumen der Drüsen, frei von Eisen, wohl aber findet sich letzteres in Form feiner Körnchen in dem bindegewebigen Gerüst der Mucosa. Hämorrhagien habe ich an einzelnen Stellen des Magens, des unteren Dünndarms und des Processus vermiformis in der Submucosa gefunden, im Dünndarm auch in der Mucosa selbst.

Lunge, Herz, Harnblase bieten keine Besonderheiten dar; die Blutgefässe enthalten reichlich Eisen.

Versuch 5. Hund. (Hierzu Tafel I und III.) 19. II. 10 h. 30 m. Ein alter Hund von 13,300 g erhält in die linke V. metatarsea 5 ccm einer Zuckereisenlösung mit im Ganzen 127,5 mg Fe.

20. II. 10 h. 15 m. Er erhält weitere 15,6 ccm = 397,8 mg Fe in die rechte V. metatarsea innerhalb 10 Minuten.

22. II. 10 h. 25 m. Der Hund erhält bei vollstem Wohlsein innerhalb 10 Minuten 20 ccm derselben Lösung = 510 mg Fe; vor der Injection lässt er reichlichen Harn, 5 Minuten nach derselben ebenfalls. Kurz nach der Injection Erbrechen.

In der ersten Portion Harn war mit Schwefelammonium keine Reaction zu erzielen, in der zweiten dagegen trat nach einiger Zeit Grünfärbung ein.

25. II. 10 h. 15 m. Der Hund erhält bei vollstem Wohlbefinden innerhalb 15 Minuten 20 ccm der Lösung = 510 mg Fe.

In den 4 Injectionen waren im Ganzen 1545 mg Fe, resp. **116 mg Fe pro Kilo** injicirt worden.

27. II. Das Thier ist nicht mehr so munter wie bisher; die Glieder sind von einer eigenthümlichen Steifigkeit befallen, was namentlich an den hinteren Extremitäten besonders auffällt. Vom Nachmittage ab frisst es nichts mehr.

28. II. 10 h. Der Hund macht einen schwer kranken Eindruck. Die Steifigkeit an den Extremitäten hat so zugenommen, dass er nicht mehr gehen kann. Entblutung aus der Carotis. Darnach werden die A. und V. iliacae unterbunden, eine Canüle in die Aorta thoracica eingeführt und vermittelst einer Spritze 9,5 l einer Flüssigkeit, die 0,75% Kochsalz und 2,5% Rohrzucker in Aq. dest. gelöst

enthält, langsam durch die Organe des Unterleibes getrieben, bis schliesslich eine nahezu farblose Flüssigkeit aus der Vena cava inf. abfliesst. Die Organe werden sorgfältig mit Wasser abgespült; sie sind ganz blass; nirgends findet sich Oedem. In der Niere an den Papillen hier und da Hämorrhagien. Der Dickdarm zeigt von der Ileocoecalklappe ab eine schiefer-graue bis schwärzlich-grüne Verfärbung, die zum Anus hin immer intensiver wird. Diese Verfärbung hat ihren Sitz nur an den Falten; die Thäler haben einen bedeutend helleren Farbenton; dadurch wird ein gestreiftes Aussehen hervorgerufen. Die beschriebene Veränderung grenzt mit der Ileocoecalklappe scharf ab. Am Proc. vermif. und Coecum und an den unteren Theilen des Dünndarms hat der Darm eine gleichmässig hellgelbe Farbe; Abnormitäten sind nicht wahrzunehmen. — 100 cm oberhalb der Ileocoecalklappe macht sich wiederum eine Verfärbung bemerkbar, die nach oben zu schnell an Intensität zunimmt und dann sich gleichbleibend über eine Strecke von 130 cm sich hinzieht. Der Farbenton ist ein schmutzig grün-brauner. Querverlaufende Streifen von dunklerer Farbe treten auch hier hervor, heben sich aber nicht so deutlich ab wie am Dickdarm. Das oberste Ende des Dünndarms in einer Ausdehnung von ca. 100 cm ist wiederum ungefärbt. Der Magen blass, bietet nichts Auffälliges dar.

Schwefelammonium bringt an den Organen folgende Veränderungen hervor, die uns in Tafel I neben den entsprechenden Veränderungen derselben Organe eines unvergifteten, mit B bezeichneten Hundes vorgeführt werden.

Leber, Niere, Milz färben sich bei unserem vergifteten Hunde A intensiv grünschwarz, namentlich Leber und Milz; die Niere ist besäet mit kleinen schwarzen Punkten (die Glomeruli) und Strichen. Lunge und Herz anscheinend unverändert, mesenteriale Lymphdrüsen blauschwarz. Pancreas färbt sich erst nach längerer Zeit bläulich, ebenso eine dünne Schicht der Harnblasenschleimhaut. Am Darmtractus (incl. Proc. verm.) färbt sich die Mucosa überall gleichmässig schwarzgrün, die bei der Section ungefärbten Dünndarmpartien geben diese Färbung viel später als die schon ursprünglich gefärbten; Muscularis und Serosa bleiben durchweg weiss. Am Magen ist die Reaction schwächer als am Darm; der Pylorustheil erscheint weniger afficirt als der Fundus.

Der kurz vor dem Tode entleerte Harn, ferner die Galle und das Blutserum geben mit Schwefelammonium keine Reaction. Die Durchspülung war so gut gelungen, dass in der Leber beim Schaben derselben und Schütteln des Breies mit Wasser direct kein Hämoglobin mehr nachzuweisen war. Die Flüssigkeit, in der die makroskopischen Präparate der Leber, Niere und Milz aufbewahrt werden (Schwefelammonium-haltiger Alcohol[1]), färbt sich jedoch nach einigen Tagen nichtsdestoweniger durch Blutfarbstoff deutlich roth. Dies Verhalten widerspricht aber keineswegs der Angabe, dass die Organe bis zum Verschwinden des Hämoglobins ausgespült waren, es muss vielmehr auf durch das Schwefelammonium den Organen entzogenes, in unlöslicher Form aufgespeichertes Hämoglobin bezogen werden. Ich verweise betreffs dieser Substanz auf einen von Prof. Kobert[2]) im März a. c. in der hiesigen Naturforschergesellschaft gehaltenen Vortrag.

Mikroskopischer Befund:

Leber. In Bezug auf die Leber liesse sich im Allgemeinen dasselbe sagen wie beim vorigen Hunde. Die Eisen-Leukocyten sind allerdings nicht so zahlreich, zeigen aber dieselbe Anordnung und Vertheilung. Feine Eisenkörnchen finden sich sehr reichlich in den Capillaren, aber auch in den Leberzellen. Hämorrhagien waren nicht zu entdecken.

Niere. Die Niere enthält keine Leukocyten und das Eisen findet sich nur in Form feiner Körnchen. Hauptsächlich sind die Glomeruli befallen, die, wie beim vorigen Versuche, dicht erfüllt sind mit den genannten Körnchen. Sonst haftet das Eisen meist den Wandungen der Capillarschlingen an; an vereinzelten Stellen sitzt es noch in Gestalt blauer, aus feinen Punkten bestehender Schläuche in den Canälen. Hämorrhagien habe ich mehrfach gefunden.

Milz. Die Malpighi'schen Körperchen auch hier frei von Eisen. Die bereits oben beschriebenen sonderbaren Gebilde fallen hier gleichfalls ganz besonders

---

[1]) Es empfiehlt sich, dem Schwefelammonium 50% Alcohol zuzusetzen, da dadurch eine sonst unausbleibliche starke Quellung der Organe vermieden wird.

[2]) Kobert, Ueber ein neues Parhämoglobin. Sitzungsberichte der Dorpater Naturforschergesellschaft, Jahrg. 1891, p. 446—457.

auf; sie sind hier etwas heller und lassen ihr Lumen deutlicher erkennen. Im Uebrigen derselbe Befund wie bei dem Hund von Versuch 4.

Pancreas. Die Eisenkörnchen liegen zerstreut im Gewebe; eine bestimmte Localisation derselben nicht wahrzunehmen. Keine Leukocyten.

Magen-Darmtractus. Zahlreiche Eisenkörnchen ohne charakteristische Vertheilung. Niemals habe ich sie mit Sicherheit in den Epithelzellen oder im Lumen der Drüsen nachweisen können. Meist sitzen sie in dem Stützgewebe zwischen den Drüsen und in den Zotten. Der Magen enthielt am wenigsten Eisen, der Dickdarm am meisten; Leukocyten nirgends zu finden. Hämorrhagien nur in der Mucosa des Dickdarms und auch hier recht spärlich.

Die Organe des letzten Hundes wurden auch mit Ferricyankalium + Salzsäure behandelt, doch trat niemals eine Reaction ein; nur in der Leber schienen sich die ursprünglich durch das Eisen goldgelb gefärbten Leukocyten sowie die Eisenkörnchen in den Leberzellen etwas grünlich zu verfärben, doch ist der Unterschied kein sehr deutlicher.

III. Deutung der Ergebnisse der Versuche.

Wenn wir nun an der Hand obiger Versuche die makroskopischen und mikroskopischen Befunde an den verschiedenen Organen einheitlich zusammenfassen und einer kritischen Betrachtung unterwerfen, so gelangen wir zu folgenden Ergebnissen:

1. Leber. Bei der Frage nach dem Verbleib des Eisens im Organismus kommt der Leber offenbar die Hauptrolle zu. Auch durch unsere Versuche kann als bestätigt angesehen werden, dass aus Eisenlösungen, die direct in ein Blutgefäss injicirt werden, bereits nach kurzer Zeit ein grosser Theil des Metalls in der Leber niedergeschlagen wird, und zwar wächst die Ablagerung proportional der Menge des zugeführten Eisens. Bei Application geeigneter Eisenverbindungen, von denen sich das Ferrum oxydatum saccharatum solubile am meisten empfiehlt, kann sie enorme Dimensionen annehmen, so dass eine durch grosse Eisendosen vergiftete Leber schon makroskopisch bei Schwefelammonium-Zusatz durch ihre intensiv schwarze Eisenreaction sich auszeichnet. Ueber die näheren Vorgänge, die sich in der Leber bei der Eisenablagerung abspielen, giebt das Mikroskop Aufschluss. Wie schon Glaevecke hervorhebt, ist das Bild ein verschiedenes, je nachdem das Thier kürzere oder längere Zeit nach der Injection gelebt hat. In den ersten Stunden nach der Vergiftung (Versuch I) sind die Leberzellen diffus blau gefärbt, immer in bedeutend stärkerem Masse, als normal; daraus geht hervor, dass in der Leber nach künstlicher Eisenzufuhr die Leberzellen selbst sofort das im Blute circulirende Eisen an sich reissen. In einem weiteren Stadium, jedenfalls aber schon in kürzester Zeit nach der Injection treten in den Capillaren der Leber eigenthümliche Gebilde auf, die Quincke als weisse Blutkörperchen erkannt hat. Mit ihrem massenhaften Auftreten schwindet das Eisen aus den Leberzellen, während die Leukocyten selbst jetzt begierig das Metall in sich aufnehmen, das sich schon vor dem Zusatz eines färbenden Reagens durch die glänzende, goldgelbe Farbe

der Leukocyten kenntlich macht; je mehr Eisen zugeführt wird, desto reichlicher vermehren sich die Leukocyten und desto intensiver färben sie sich. Demgemäss finden sie sich in den Fällen, wo grosse Eisenmengen im Blute circuliren (Versuch III, IV, V), in colossalen Massen, und ihr Eisengehalt überwiegt bedeutend den der Leberzellen. Häufig kann der Vorgang der Ueberwanderung des Eisens aus den Leberzellen in die Leukocyten direct beobachtet werden (Versuch IV und V). In solchen Fällen legen sich die Leukocyten dicht an die Wand der Leberzellen an und ziehen die in letzteren enthaltenen Eisenkörnchen an sich. Die Bedeutung dieser Leukocyten kann wohl nur darin liegen, dass ihnen die Aufgabe zuertheilt ist, das Eisen aus der Leber wieder fortzuschaffen, denn da eine Ausscheidung des Eisens mit der Galle, deren chemische Untersuchung z. B. bei Hamburger's Versuchen niemals mehr Eisen, als normal ergeben hat, wohl nicht stattfindet, da ferner auch das Blutserum sehr bald nach der Injection sich als eisenfrei erweist, so könnte an eine andere Möglichkeit des Eisentransportes kaum gedacht werden. Ueber den Zeitraum, während dessen sich die Leber des Eisens entledigt, kann ich keine bestimmten Angaben machen; nach Gottlieb kann es länger als eine Woche dauern. Aus Quincke's Versuchen geht sogar hervor, dass das aus zerfallenen rothen Blutkörperchen stammende künstlich zugeführte Eisen noch nach Monaten in der Leber nachgewiesen werden kann. Es ist also nicht unmöglich, dass auch das aus colloiden Eisenlösungen stammende Eisen sehr lange, vielleicht länger als einen Monat, in der Leber zurückgehalten wird; es scheint unter solchen Umständen aber zunächst nicht recht ersichtlich, warum bei unserem zweiten Versuch schon nach 2 Tagen das Eisen in der Katzenleber nur in geringen Mengen gefunden werden konnte. Die Lösung dieses Räthsels besteht, wie Prof. Kobert durch noch nicht veröffentliche Versuche zeigen konnte, vielleicht darin, dass das citronensaure Eisenoxydnatron sich der Leber gegenüber anders verhält, als die typischen sogenannten colloidalen Eisenverbindungen (Hornemann'sches Zuckereisen, Ferrum dialysatum etc.): Während die Leberzellen selbst noch nach dem Tode das Zuckereisen aus dem Blute stark anziehen und niederschlagen, ist dies bei dem citronensauren Eisenoxydnatron viel weniger der Fall. Das aus zerfallenden rothen Blutkörperchen stammende Eisen, welches man sich vielleicht durch Einwirkung von H_2O_2 auf Hämoglobin als weissliches Pulver künstlich darstellen kann, ähnelt nun in seinem Verhalten offenbar den colloiden Eisenverbindungen. Darum haben meine Versuche mit Zuckereisen für die Physiologie des Eisens ein weit höheres Interesse, als die mit dem citronensauren Eisenoxydnatron, welches ich nach dem Vorgange H. Meyer's ursprünglich verwandte. So erklärt sich auch, dass von meinem Präparat bedeutend mehr vertragen wurde, als von dem in H. Meyer's Versuchen.

Von den sonstigen Veränderungen der Leber wären noch die multiplen kleinen Hämorrhagien zu nennen, die meines Wissens in der Litteratur nicht erwähnt sind, nach unseren Versuchen aber nicht nur in der Leber, sondern auch in den meisten übrigen Organen des Unterleibes bei meinen Versuchen einen ziemlich constanten und oft sehr auffälligen Befund darstellten. Wenn sie an einigen Schnitten

fehlten, so soll damit nicht gesagt sein, dass in dem betreffenden Organ keine enthalten waren. Es ist vielmehr anzunehmen, dass sie beim Durchsuchen zahlreicherer Schnitte sich doch gefunden hätten. Zu ihrer Erklärung muss man berücksichtigen, dass das Eisen in grossen Dosen die Gefässe lähmt, so dass eine unnatürliche Fülle der Unterleibsgefässe schon makroskopisch z. B. von Hans Meyer und Williams notirt worden ist. Diese Gefässlähmung betrifft namentlich das Splanchnicusgebiet. Die Blutaustritte dürften daher wohl zum grössten Theil per diapedesin zu Stande kommen. Dazu stimmt, dass niemals Rissstellen der Gefässe deutlich sichtbar waren.

2. Niere. Auch in der Niere lässt sich sowohl makroskopisch, als auch mikroskopisch nach künstlicher Eisenzufuhr ein vermehrter Eisengehalt nachweisen. Der mikroskopische Befund an unseren Versuchen unterscheidet sich nach Application kleiner Eisendosen in nichts von den aus früheren Angaben bekannten Veränderungen, wo das Eisen in den geraden und gewundenen Canälen localisirt war. Dagegen ändern sich diese Verhältnisse nach Application grosser Dosen, wo in Uebereinstimmung mit Kobert und im Gegensatz zu den von Glaevecke gemachten Erfahrungen gerade die Glomeruli aufs Stärkste afficirt werden. Die Ausscheidung des Eisens durch die Niere beginnt, wie Jacobj ganz richtig angegeben hat, auch nach unseren Versuchen bereits nach ca. 5 Min., ist aber schon nach einigen Stunden beendet, so dass nach dieser Zeit der Harn mit Schwefelammonium keine Reaction mehr giebt. Diese Ausscheidungsdauer ist abhängig von der Zeit, die die Leber braucht, um alles ihr durch den Blutstrom zugeführte Eisen in sich aufzunehmen; ist das Eisen aus dem Blutserum verschwunden, dann hört in der Niere die Ausscheidung des zugeführten Metalls auf und wird von anderen Organen übernommen. Dass sich bei der Katze von Versuch III, die doch in kurzer Zeit nach der Vergiftung zu Grunde ging, so wenig Eisen in der Niere fand, wird dadurch erklärlich, dass das Thier Zuckereisen erhalten hatte. Letzteres war eben bereits in der Leber deponirt worden, da ja, wie wir gesehen haben, solche colloide Eisenverbindungen ganz besonders von der Leber angezogen werden.

3. Milz. Obgleich nach Glaevecke's Untersuchungen die Milz durch künstliche Eisenzufuhr nicht beeinflusst werden soll, so muss ich doch analog den Beobachtungen anderer Autoren und namentlich nach denen von Jacobj das Gegentheil behaupten. Wenn bereits makroskopische Präparate einen deutlichen Unterschied zwischen der normalen und der Eisenmilz erkennen lassen, so treten dieselben erst recht bei mikroskopischer Betrachtung zu Tage.

Die Localisation des Eisens meiner vergifteten Thiere war in der Milz der Katzen offenbar eine andere als in der der Hunde. Da mir die Vertheilung in der Katzenmilz nicht klar genug geworden ist, denn es fehlen für diese Thiere alle Vorarbeiten, so will ich überhaupt nicht darüber reden. Für die Hundemilz dagegen liegen aus dem pathologischen Institute der Universität Dorpat (Prof. Thoma) eine Reihe zusammengehöriger experimenteller Arbeiten von Sokoloff[1]),

[1]) N. Sokoloff, Ueber die venöse Hyperämie der Milz. Virchow's Arch. Bd. **112**, 1888, p. 12.

Wicklein[1]), Panski[2]) etc. vor, welche gerade mit dem mikroskopischen Eisennachweis sich sehr eingehend beschäftigen und diese Frage nach der physiologischen Seite hin vollkommen lösen. Ich muss, um meine eigenen Befunde verständlich zu machen, auf einige Punkte dieser Arbeiten durchaus eingehen.

Sokoloff hat bewiesen und Wicklein hat es bestätigt, dass auch in der Milz der normale Blutstrom in geschlossenen Bahnen aus den Arterien in die kleineren und grösseren Venen gelangt, dass aber allerdings die Wandungen der kleinsten plexiform angeordneten Milzvenen in so hohem Grade durchlässig sind, dass schon geringe Circulationsstörungen zur Erzeugung von Extravasaten auf dem Wege der Diapedese ausreichen. So wird es erklärlich, dass ich namentlich in der Milz immer multiple kleine, ja selbst grössere Blutaustritte gefunden habe. Die vom Eisen bedingte Störung der Circulation in den Unterleibsorganen war eben schon mehr als hinreichend, um Austritt von Blutkörperchen aus den plexiformen Milzvenen zu veranlassen.

Ein weiterer Punkt, der durch die genannten Arbeiten geklärt wird, ist folgender: Durch grundlegende Arbeiten Virchow's[3]) wissen wir, dass das Pigment der normalen und in der Mehrzahl der Fälle auch der pathologischen Milz die makroskopischen und mikroskopischen Eigenschaften des hämatogenen Pigmentes besitzt. Wicklein untersuchte nun zunächst die Milzen von 16 ganz verschieden grossen normalen Hunden und fand dabei ausser dem bekannten körnigen eisenhaltigen Pigmente auch eine in gelöster Form vorkommende eisenhaltige Substanz, welche in ungefärbtem Zustande mikroskopisch nicht gut sichtbar ist. Ganz dasselbe, d. h. das Vorkommen von zweierlei verschiedenem eisenhaltigen Pigmente wurde dann von Wicklein an den Milzen von 36 anderen Hunden, die zum Theil gewissen Eingriffen, wie zeitweise Abklemmung der Milzvenen, Injection von Blut ins Peritonäum etc., unterworfen worden waren, bestätigt. Dies zwingt uns zu der Frage, ob das Eisenpigment, welches ich bei meinen vergifteten Thieren wahrgenommen habe, körnig oder diffus ist. Wie ein Blick auf Fig. 1 von Tafel III zeigt, handelt es sich bei meinen Milzen um diffuses, aber an ganz bestimmte Gewebselemente gebundenes Pigment. Gerade deshalb macht die Figur den Eindruck, als sei sie von einem recht ungeschickten klecksenden Maler entworfen, während sie durchaus naturgetreu ist. Das nicht in Körnchen, sondern in diffuser Form enthaltene Eisen findet sich in den grossen, damit gewissermassen gemästeten Leukocyten, in den noch zu besprechenden Capillarhülsen und deren Lymphscheiden, sowie in den Wandungen der kleinen Venen und den nächsten zwei bis drei anliegenden Zellschichten.

Sehr auffallend war mir, dass die Leukocyten der Malpi-

---

[1]) E. Wicklein, Untersuchungen über den Pigmentgehalt der Milz bei verschiedenen physiologischen und pathologischen Zuständen. Inaug.-Dissert. Dorpat 1889 und Virchow's Arch. Bd. **124**, 1891, p. 1.

[2]) A. Panski, Exper. Unters. über den Pigmentgehalt der Stauungsmilz. Inaug.-Dissert. Dorpat 1890.

[3]) R. Virchow, Ueber die pathologischen Pigmente. Virchow's Arch. Bd. **1**, 1847.

ghi'schen Körperchen (Fig. 2 von Tafel III) sich als eisenfrei erwiesen. Die in der Figur gezeichneten blauen Inseln im Malpighi'schen Körperchen gehören diesem nur uneigentlich an, d. h. sie bestehen nicht aus demselben lymphoiden Gewebe. Vielleicht erklärt sich das verschiedene Verhalten der Leukocyten in den Malpighi'schen Körperchen und ausserhalb derselben dadurch, dass die in den Malpighi'schen Körperchen liegenden Leukocyten ganz junge Exemplare sind, welche sich an den wichtigen biologischen Arbeitsaufgaben ihrer älteren Brüder noch nicht mit betheiligen. Es giebt nämlich auch noch andere, hier nicht hergehörige, Thatsachen, welche die Leukocyten der Malpighi'schen Körperchen als relativ jung erscheinen lassen.

Ich komme jetzt zur Deutung des ganzen in Fig. 1 der Tafel III dargestellten Gebildes. Ich betone, dass sich derartige Gebilde in den Milzen meiner vergifteten Hunde in so grosser Menge fanden, dass auch nicht ein einziger Schnitt ganz davon frei ist. Ich gestehe ganz offen ein, dass uns die Deutung dieser Gebilde ausserordentliche Schwierigkeiten gemacht hat, und dass ich vergeblich bei drei verschiedenen Fachgelehrten mich nach einer Deutung derselben erkundigt habe. Infolge der liebenswürdigen Unterweisung Prof. Thoma's und in Folge eingehenden Studiums der oben genannten Arbeiten des Thoma'schen Institutes ist es mir jedoch ganz klar geworden, dass diese Gebilde sich auch an normalen Milzen, natürlich bei gleicher Behandlung der Versuchsthiere und der Schnitte, nachweisen lassen, nur sind die Gebilde hier viel weniger intensiv blau als bei meinen vergifteten Hunden und entgehen daher dem unaufmerksamen Beobachter leicht. Ich entnehme betreffs dieser Thatsache der Arbeit von Wicklein in verkürzter Form folgende Angaben: „Der Pigmentgehalt der normalen Hundemilzen schwankt zwar sehr stark; nicht allzuselten jedoch findet sich im Milzgewebe eine an sich unsichtbare, offenbar gelöste oder wenigstens gequollene Substanz, welche mit Ferrocyankalium und Salzsäure Eisenoxydreaction in Form einer diffusen Blaufärbung ursprünglich farbloser Gewebstheile giebt. Im Ganzen fanden sich unter 52 Milzen 16 mit diffuser Eisenreaction und 36 ohne dieselbe. Diese diffuse Eisenreaction steht in keinem directen Abhängigkeitsverhältniss zur körnigen und zeigt eine auffallende Localisation; sie beschränkt sich nämlich nicht selten auf die sogenannten Schweigger-Seidel'schen Capillarhülsen; häufig betrifft sie jedoch auch die Lymphscheiden der kleinen Arterien und die Endothelzellen der Pulpavenen, also gerade Theile, welche sehr selten körniges Pigment führen." Nach diesen Auseinandersetzungen kann das in Fig. 1 unserer Tafel III dargestellte Gebilde nichts anderes sein als eine solche Lymphscheide um ein kleines Gefäss, dessen Lumen im Centrum des blauen Klumpens sichtbar ist. Die Wandung dieses kleinen Gefässes ist durch Auf- und Einlagerung von mit Eisen imprägnirten Leukocyten enorm verdickt. Nach aussen von dieser Leukocytenansammlung kommt ein halbmondförmiger Hohlraum, in welchem Lymphe circulirend zu denken ist und der durch das Ausspülen der Organe mit Zucker-Kochsalz Lösung wohl etwas mehr ausgedehnt ist, als er an ganz normalen Milzen zu sein pflegt. Er erinnert auffallend an den halbmondförmigen Hohlraum, welcher

jeden Nierenglomerulus umgiebt. Nach aussen von dem Hohlraum kommt die Wandung desselben, welche auch noch Auflagerung von blauen Leukocyten zeigt und auch in ihrer Nähe noch sehr viele nicht direct aufgelagerte blaue Leukocyten erkennen lässt. Wir kommen also zu dem Ergebniss, dass das Eisen nach directer Einspritzung ins Blut sich in der Milz wie auch in der Leber gerade so und gerade da abgelagert, wie und wo auch das im Organismus normaler Weise oder durch pathologische Eingriffe aus den Blutkörperchen frei werdende Eisen sich ablagert. Mithin sind meine Versuche auch für den Physiologen, Pathologen und Kliniker nicht ohne Interesse. Wicklein nimmt an, dass bei seinen Thieren das diffuse Eisenpigment dadurch entsteht, dass das Blut bei seinem Wege durch die kleinen Milzgefässe einen Theil seines Blutfarbstoffs in gelöster Form oder eine andere lösliche Eisenverbindung an die Milzgewebe abgiebt. Ganz in derselben Weise denke ich mir auch die Abgabe des von mir eingespritzten Eisens an die in meinen zwei Abbildungen der Tafel III blau gefärbten Gebilde. Die Malpighi'schen Körperchen blieben bei Wicklein farblos wie bei mir.

Panski hat die Wicklein'schen Versuche fortgesetzt und gezeigt, dass die Unterbrechung des venösen Abflusses aus der Milz ein Verschwinden des Milzpigmentes (wenigstens für die Berlinerblau-Reaction) im Gebiete der Stauung nach sich zieht. Es wäre nicht unmöglich, dass auch bei den Versuchen mit Eisenvergiftung, falls sie eine Woche und länger dauern, ein solches Verschwinden in Folge der gestörten Circulation, wie sie die Lähmung des Splanchnicus mit sich bringt, nach sich ziehen kann. Man wird also aus Versuchen, wo ausnahmsweise die Milz trotz längerdauernder Eisenvergiftung keine Eisenreaction ergiebt, noch keine beweisenden Schlüsse gegen meine Angaben ziehen dürfen. Der Einwand, dass es sich bei Panski nur um eine Umwandlung von Eisenoxyd in Eisenoxydul gehandelt habe, welches sich mit gelbem Blutlaugensalz nicht bläut, liess sich leicht widerlegen, denn die nicht auf Zusatz von gelbem Blutlaugensalz sich bläuenden Stellen nahmen auch auf Zusatz von rothem Blutlaugensalz (und Salzsäure) keine blaue Färbung an. Ich stimme mit Wicklein und Panski darin ganz überein, dass fast immer das Eisen der Organe oxydischer Natur ist, so dass die Oxydulreaction häufig fortfallen kann.

4. Magen-Darmtractus. Dass auch der Magen-Darmtractus durch künstliche Eisenzufuhr in Mitleidenschaft gezogen wird, geht trotz der entgegengesetzten Behauptungen von Quincke und Glaevecke auch aus unseren Beobachtungen hervor. Dafür sind besonders die makroskopischen Veränderungen ausschlaggebend, die sich in einer grünen bis blauschwarzen Verfärbung der Mucosa gegenüber der hellgrünen Eisenreaction des normalen Darms kundgeben. Meine Abbildungen, die ja von einem Thiere mit durchspülten Gefässen und von einem unter der Wasserleitung energisch aus- und abgespülten Darme stammen, sind so beweisend, dass ich kein Wort weiter zu sagen brauche. Nicht so charakteristisch sind die mikroskopischen Befunde, denn obgleich auch durch diese erwiesen werden konnte, dass sämmtliche Abschnitte des Magens und Darms nach

intravenöser Eisenapplication bedeutend mehr Eisen enthielten, als den normalen Organen zukommt, so ist es mir doch leider nicht gelungen, hierbei ein specifisches Verhalten gerade der drüsigen Elemente zu constatiren. Die Epithelien der Drüsen und Zotten waren, abgesehen von ganz vereinzelten Beobachtungen, bei denen auch die Epithelzellen befallen zu sein schienen, gänzlich frei von Eisen. Letzteres fand sich nur entweder in den Gefässen, oder in den bindegewebigen Theilen der Mucosa, oder endlich in den lymphatischen Apparaten des Darms. Nach den letzten Veröffentlichungen von Gottlieb ist es unzweifelhaft geworden, dass eingespritztes Eisen nur äusserst langsam im Darm durch die Drüsen zur Ausscheidung gelangt. Offenbar habe ich nicht spät genug meine Thiere secirt, nnd diese Lücke meiner Untersuchung muss später ausgefüllt werden. Genug, es konnte von mir nicht mit der wünschenswerthen Sicherheit der Nachweis geliefert werden, dass im Darm eine Ausscheidung des Eisens durch die Drüsenepithelien statt hat. Dass dem Darm diese Function dennoch in irgend einer Weise zukommt, kann aber trotzdem keinem Zweifel unterliegen, wenn auch die näheren histologischen Vorgänge dabei noch unbekannt sind. Daher ist auch ein durchspülter Darm noch stark eisenhaltig. Die Niere betheiligt sich nur in sehr geringem Masse bei der Eisenausscheidung, die Leber so gut wie gar nicht, denn ich fand fast kein Eisen in der Galle; es bleibt also nur die Annahme übrig, dass die Hauptmassen des Eisens den Organismus durch den Darmtractus in einer vielleicht mikrochemisch schlecht nachweisbaren Form verlassen, und zwar geschieht dieses offenbar in der Weise, dass das in der Leber oder auch in anderen Organen vorläufig abgelagerte Eisen vermittelst der weissen Blutkörperchen dem Darm langsam zur Ausscheidung übermittelt wird. Dass das Mikroskop häufig nur wenig Eisen, im Darm finden lässt, liegt wohl weniger an der feinen Vertheilung als an der Langsamkeit der Ausscheidung des Eisens. Der Magen scheint sich im Allgemeinen weniger zu betheiligen, als der Darm. Es muss schliesslich erwähnt werden, dass bei den mikroskopischen Objecten sowohl an anderen Organen, als ganz besonders am Darm, ein Uebelstand sehr störend in den Weg tritt. Es lässt sich nämlich feststellen, dass das Eisen, wenn es in Gestalt der häufig genannten feinen Körnchen auftritt, sehr leicht von seinem ursprünglichen Ort fortbewegt werden kann, und durch die vielfachen Eingriffe, denen mikroskopische Objecte ausgesetzt sind, geschieht es dann sehr häufig, dass die Körnchen verstreut in dem Präparat umherschwimmen. So sind die Eisenkörnchen, die sich auch in der Muscularis und Serosa des Darms finden, höchst wahrscheinlich nur aus der Mucosa und Submucosa dorthin verschleppt, und vielleicht sind aus diesem Grunde gerade die Lumina der Drüsen fast immer frei von Eisen. Eine Anschauung über die gesammte Vertheilung des Eisens lässt sich nach diesen Ausführungen vielfach nur durch den Vergleich pathologischer Objecte mit normalen gewinnen. Dass die Eisenkörnchen nicht zufällige Verunreinigungen sind, lässt sich wohl für den allergrössten Theil sicher behaupten, denn eiserne Instrumente sind nur sehr wenig benutzt worden, ferner hat Zaleski nachgewiesen, dass das Eisen des Mikrotoms für mikrochemische Untersuchungen von keinem Belang

ist; endlich muss hinzugefügt werden, dass gelegentlich an kleinen Resten schleimiger Auflagerungen, die an der dem Lumen zugewandten Seite des Darmes hafteten und beim Abspülen des Darmes nicht vollständig entfernt worden waren, eine starke Eisenreaction zu Tage trat. Solche Verunreinigungen haben aber auf das Gesammtbild nur insofern einen Einfluss, als eben auch aus ihnen hervorgeht, dass das Eisen durch den Darm nach aussen gelangt. Der Ansicht von Kunkel, dass das Darmeisen aus der Galle stamme, widersprechen meine Abbildungen auf Tafel I durchaus.

5. Die übrigen Organe spielen bei der Eisenablagerung nur noch eine untergeordnete Rolle; grössere Eisenmengen werden nur noch in den Lymphdrüsen und vielleicht auch im Knochenmark, dessen Untersuchung vorbehalten ist, deponirt.

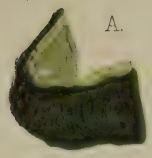
Tafelerklärung.

Betreffs der Vergrösserungen und der Zeichnungsweise verweise ich auf S. 108.

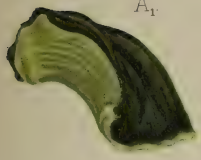
Tafel I. Makroskopische Bilder der mit Schwefelammon behandelten Organe eines normalen Hundes (B) und eines mit Eisen intravenös vergifteten (A). Vergl. S. 113, Versuch 5. Man sieht beim Dünndarm und Dickdarm des normalen Hundes, dass unter der Einwirkung des Schwefelammons kaum eine leichte Grünfärbung eingetreten ist, während die Schleimhautseite des Dünndarms des vergifteten Thieres fast schwarz erscheint. Vom Dickdarm ist ein Stück aus dem obersten Abschnitt (A_1) und eines aus einem tiefer gelegenen, dem Mastdarm entsprechenden (A_2), dargestellt. Bei beiden ist die Schleimhaut schwarzgrün. Auch der Magen des vergifteten Thieres zeigt eine grüngraue Verfärbung. Die Niere zeigt eine radiäre schwarze Streifung, während die normale Niere kaum grau erscheint. Leber und Milz des Eisenhundes sind so intensiv schwarz, dass sie auf der Zeichnung nur schematisch als kohlschwarze Gebilde dargestellt werden konnten, während Leber und Milz des Normalhundes grau erscheinen.

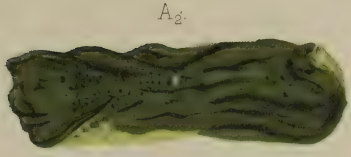
Tafel II zeigt im oberen, etwas schematisch gehaltenen Bilde den centralen Theil eines Leberacinus eines intravenös mit Eisen vergifteten Hundes bei schwacher Vergrösserung und im unteren, welches nicht schematisch ist, den peripheren bei starker Vergrösserung. Vergl. S. 112, Versuch 4. Berlinerblau-Reaction.

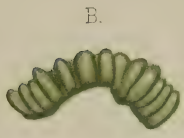
Tafel III zeigt in Fig. 2 ein Malpighi'sches Körperchen und in Fig. 1 eine Gefässlymphscheide der Milz desselben Hundes, dessen Organe in Tafel I abgebildet sind. Vergl. darüber S. 114 und 118—120. Berlinerblau-Reaction. Das Malpighi'sche Körperchen hat sich nicht blau gefärbt und sticht dadurch von der Umgebung ab.



Dünndarm.

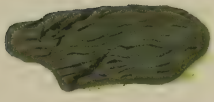






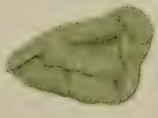
Dickdarm.

Magen.

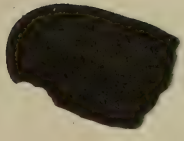


A.

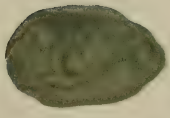
Niere.



A.

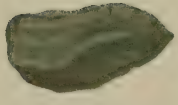


Leber.

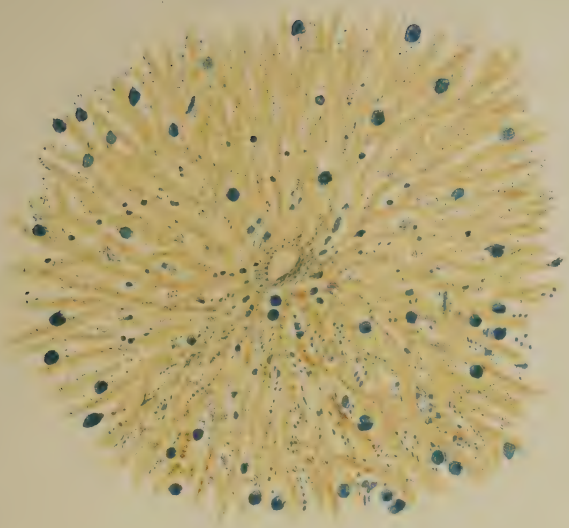


A.

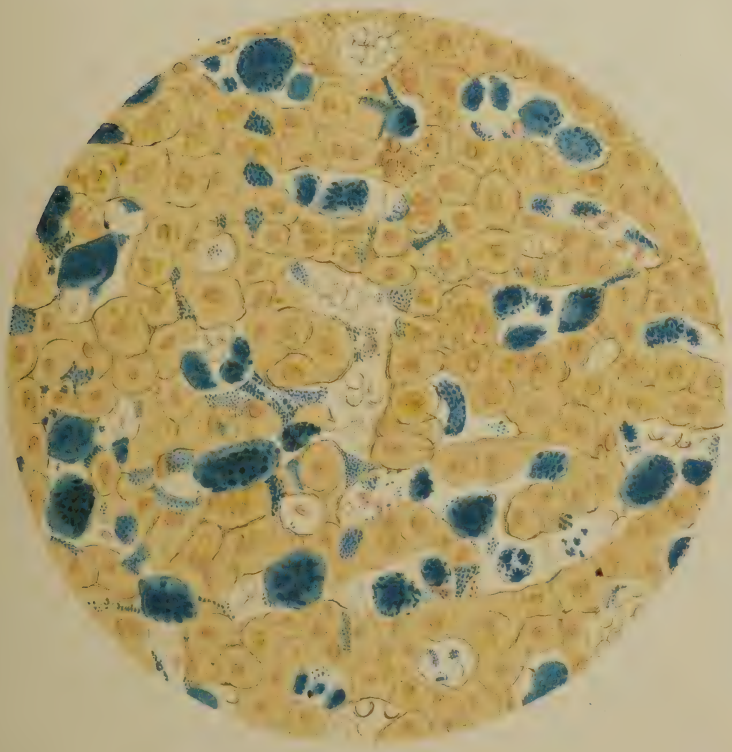
Milz.



ROYAL COLLEGE OF SURGEONS OF ENGLAND
27 NOV 91
LIBRARY



Centraler Theil eines Leberläppchens bei schwacher Vergrösserung.



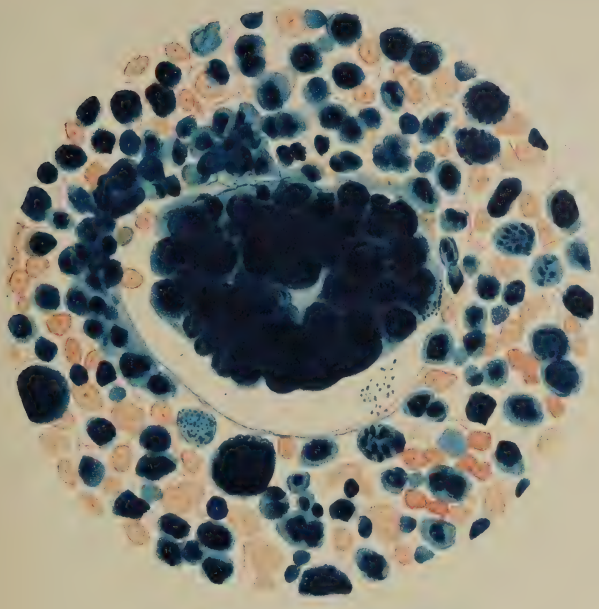
Peripherer Theil eines Leberläppchens bei starker Vergrösserung.

Stender, Eisen.

Lith. Anst. v. A. Eckstein, Stuttgart.

27 NOV 91

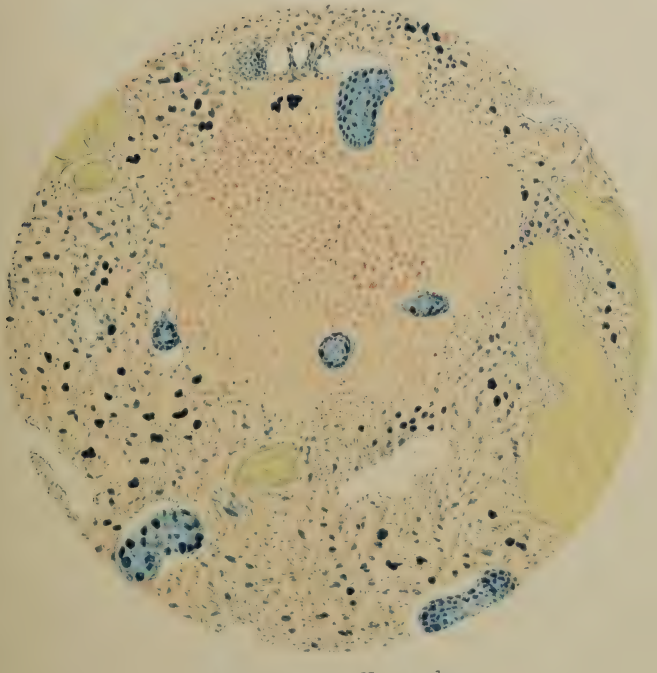
Fig. 1.



Lymphscheide der kleinen Arterien.

Milz.

Fig. 2.



Malphighi'sches Körperchen.

Lith. Anst. v. A. Eckstein, Stuttgart.

r, Eisen.

VI.

Schlusswort des Herausgebers zu den vorstehenden vier Arbeiten über Eisen.

In einer erst während des Druckes vorliegenden Bändchens erschienenen Arbeit über Eisenresorption sagt Kunkel[1]): „Ich habe diese Versuche darum in unfertiger Form schon veröffentlicht, weil ich die Discussion der Eisenfrage einmal probeweise auf einen anderen als den jetzt meist eingenommenen Ausgangspunkt stellen wollte, und weil ich glaube, dass jede sachliche Discussion die Klärung einer wissenschaftlichen Streitfrage nur fördern kann.“ Diese Worte passen buchstäblich auch auf die im Vorstehenden veröffentlichten vier kleinen Arbeiten, welche ich im Laufe der letzten Jahre habe anstellen lassen und mit deren Fortsetzung ich eben noch beschäftigt bin.

Ich glaube, dass das von uns beigebrachte experimentelle Material zu einer Reihe von Schlüssen berechtigt, welche ich hier im Zusammenhang besprechen möchte.

1. Die Anwesenheit des Eisens im filtrirten und unfiltrirten Menschenharn lässt sich, falls man mindestens Tagesportionen zur Verfügung hat, stets qualitativ, ja selbst quantitativ nachweisen (Damaskin, Kumberg, Busch). Die gegentheiligen Angaben beruhen auf Irrthümern. Selbst beim Hungern des Menschen hört die Eisenausscheidung im Harn nicht auf (Damaskin); ebensowenig vermag Einnehmen officineller Eisenpräparate, wie Gottlieb behauptet hat, das Harneisen zum Schwinden zu bringen (Kumberg).

2. Zum Zweck der quantitativen Eisenbestimmung in Tagesportionen von Menschenharn ist an sich nur die mit allen erforderlichen Cautelen ausgeführte Massanalyse gut verwendbar. Die colorimetrische Methode verdient nur dann Vertrauen, wenn sie durch die Massanalyse controllirt wird. Für die Wägungsmethode sind die vorhandenen Eisenmengen zu gering.

[1]) Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys. Bd. **50**, 1891, p. 24.

3. Vom Eisen im nicht filtrirten Harne muss man zwei Portionen unterscheiden: die eine ist in den morphotischen Elementen des normalen und pathologischen Harnes enthalten; die andere findet sich im Harne gelöst vor und wird weder durch Alkalien noch durch Säuren quantitativ, ja vielleicht überhaupt nicht gefällt (Damaskin). Ob diese Portion ausschliesslich in dem von Kunkel und von Giacosa[1]) als sehr eisenreich erkannten Harnfarbstoff enthalten ist, ist nicht ausgemacht; soviel steht aber jedenfalls fest, dass der beim Ausfällen der Harnsäure mit niedergerissene Harnfarbstoff dem Harn nur äusserst geringe Spuren von Eisen entzieht (Damaskin).

4. Das gelöste Harneisen ist in einer gegen Zerstörungsmittel äusserst resistenten Verbindung im Harn, so dass selbst Erhitzen des Harns mit Chlorsäure und Salzsäure dieselbe nicht quantitativ zerlegt (Damaskin). Wir wissen durch K. B. Lehmann, dass die nach Einnehmen von Kupfer im Harn auftretende organische Verbindung dieselbe Resistenzfähigkeit besitzt. Für die gerichtlich-chemische Untersuchung des Harns auf Metalle dürfte dies nicht ohne Interesse sein.

5. Das Verhältniss der Eisenmenge der morphotischen Harnbestandtheile zu der Eisenmenge des filtrirten Harnes beträgt unter normalen Verhältnissen etwa 1 : 7 bis 1 : 8 (Damaskin).

6. Die im normalen Menschenharn pro 24 Stunden zur Ausscheidung kommenden Eisenmengen betragen im Gegensatz zu den meisten darüber in der Literatur gemachten Angaben im Durchschnitt kaum ein Milligramm; jedoch ist die Schwankungsbreite bei inconstanter Nahrung eine beträchtliche (Damaskin, Kumberg). Krankheiten mit bedeutender Blutzersetzung oder mit Vermehrung der morphotischen Harnbestandtheile steigern die Ausscheidung des Harneisens; Anwesenheit von Gallenfarbstoff im Harn hat dagegen keinen Einfluss darauf (Damaskin).

7. In Form von citronensaurem Eisenoxydnatron in Mengen von 1 mg pro 7 kg Körpergewicht dem Menschen subcutan eingespritztes Eisen geht zu 40 Procent unverändert in den Harn über (Damaskin); mithin müssen solche Injectionen im Gegensatz zu Glaevecke und zu Rosenthal (1891) als nicht ganz ungefährlich für die Niere bezeichnet werden und dürfen, wenn überhaupt, so nur zeitweise und nur mit ganz kleinen Dosen vorgenommen werden.

8. Einnahme von Ferrum carbonicum saccharatum und von Ferrum citricum oxydatum in Dosen von über 100 mg pro Tag ändern an der Ausscheidung des Eisens mit dem Harn fast nichts (Kumberg). Auch Einreiben derartiger Präparate in die Haut ist wirkungslos (Kumberg). Ein positiver Beweis, dass diese und andere Präparate der Pharmakopöe überhaupt vom Organismus aufgenommen werden, lässt sich am Menschen also gar nicht erbringen. Kunkel's gegentheilige Versuche beziehen sich nur auf Thiere und sind nicht ganz einwandfrei. Damit soll jedoch keineswegs bestritten werden, dass solche Präparate nicht unter Umständen bei

---

[1]) P. Giacosa, Sopra una nuova sostanza colorante normale dell' urina e sopra l'eliminazione del ferro dall' organismo. Annali di chim. e di farmacologia **3**, 1886, p. 201.

Chlorose einen Sinn hätten; ich verweise vielmehr auf meine Erörterung dieser Frage in der St. Petersburger medicinischen Wochenschrift (1891, Nr. 9). Nichtsdestoweniger muss das Streben jedes kritisch denkenden Arztes dahin gehen, ein Eisenpräparat zu haben, dessen Resorption nach exacten chemischen Methoden und nicht nur nach der vieldeutigen Beobachtung am Krankenbett wirklich nachweisbar ist. Als Mass dieser Resorption bleibt uns, da wir die Ausscheidung durch Galle, Darmsaft und Darmepithelien am Menschen nicht beobachten können, lediglich die Ausscheidung durch den Harn übrig, so dass wir den Satz aufzustellen wagen dürfen: Der skeptische Arzt kann nur zu solchen Eisenpräparaten Vertrauen haben, welche 1. im Harn zum Theil wieder zum Vorschein kommen, und zwar 2. nicht unmittelbar, sondern eventuell erst nach einigen Tagen und 3. nicht unverändert im Harn wiedererscheinen, sondern als fest gebundenes organisches Harneisen.

Ueberlegt man sich, welche Präparate diesen Anforderungen wohl genügen, so kommen alle diejenigen von vornherein in Wegfall, welche mit den gewöhnlichen Reagentien Eisenreaction geben, da von allen diesen in Uebereinstimmung mit Bunge angenommen werden darf, dass sie im Darm, falls viel Schwefelwasserstoff anwesend ist, ebenso wie das kohlensaure Zuckereisen und das citronensaure Eisen als Schwefeleisen ausgefällt werden und somit der Resorption entgehen oder schon an sich wie die Manganverbindungen nicht resorbirbar sind. Von dieser Ueberlegung ausgehend sind bei den vorliegenden Versuchen die Albuminat- und Peptonatverbindungen des Eisens, sowie alle anderen lockeren organischen Verbindungen vorläufig unberücksichtigt geblieben. Dagegen schien uns das Eidottereisen (Bunge's Hämatogen) von vornherein ein vertrauenswürdiges Präparat zu sein, da Socin die Resorbirbarkeit desselben wenigstens beim Hunde und bei Mäusen nachgewiesen hat. Leider zeigte sich jedoch bei unserer Nachprüfung, dass beim Menschen noch nicht einmal ein Procent davon aufgenommen, resp. wenigstens im Harn ausgeschieden wird (Busch). Ob dies damit zusammenhängt, dass der Schwefelwasserstoff des Darmcanals zersetzend darauf einwirkt, wie Bunge fürchtet, wurde nicht untersucht; genug, auch dieses Präparat genügt den Anforderungen, die wir oben im Sinne der praktischen Medicin gestellt haben, nicht.

Unter solchen Umständen beschloss ich, die so viel ventilirte Frage nach der Resorbirbarkeit des Blutfarbstoffes nochmals in Angriff zu nehmen. Ich muss gestehen, dass ich mich nur schwer entschliessen konnte, einem meiner jugendlichen Mitarbeiter dieses Thema zu geben, da eben von J. Gherardini[1]) eine grössere, wenig ermuthigende Versuchsreihe am Magenfistelhund veröffentlicht worden war. Nach diesem Autor wird nämlich das Hämoglobin im Magen quantitativ in Hämatin umgewandelt. Eisenhaltiges Pepton werde so gut wie nicht gebildet; das entstandene Hämatin werde vielmehr gar nicht resorbirt, sondern gehe quantitativ in den Koth über. Der therapeutische Werth des Blutes und seiner Präparate als Eisenmittel sei nicht nur gleich

[1]) Sul valore terapeutico del sangue quale preparato ferruginoso. Bollet. delle scienze med. 1890; ref. in Centralbl. f. klin. Med. 1891, Nr. 31, p. 605.

Null, sondern unter Null, da es bei Personen mit schwacher Verdauung den Darmkanal belästige und dadurch schädlich wirke.

Man wird zugeben, dass diese Ergebnisse abschreckend wirken mussten. Freilich stand denselben eine andere italienische Veröffentlichung von Pietro Castellino[1]) gegenüber, welche gerade das Gegentheil besagt. Das Hämoglobin soll sich nämlich danach vor anderen Eisenmitteln durch die Schnelligkeit seiner Wirkung bei mit Verdauungsstörungen complicirter Blutarmuth auszeichnen. Es werde schnell und gleichmässig resorbirt, belästige die Verdauung gar nicht, vermehre die Zahl der rothen Blutkörperchen und gäbe den schon vorhandenen andere Form und Farbe. Appetit und Körpergewicht sollen dabei zunehmen, die Menstruation regelmässig werden und die dynamometrische Kraft der Patienten steigen. Leider ist Castellino aber den stricten Beweis, dass das von ihm gereichte Hämoglobin wirklich resorbirt wurde, und dass es allein die beobachtete Besserung der Patienten hervorgebracht hatte, schuldig geblieben. Harnanalysen z. B. sind von ihm überhaupt gar nicht angestellt worden. Somit konnte ich bei Beginn unserer Versuche mich eigentlich nur an die nach Einnehmen von Hämoglobinpastillen, nach Trinken von Blut und nach Klystieren von Blut klinisch genauer beobachteten Fälle von Chlorose halten. So bewirken nach Antig und seinem Lehrer Teissier Klysmata von defibrinirtem Blute beträchtliche Steigerung der Ausscheidung von Harnstoff und Phosphorsäure im Harn, wesentliche Vermehrung der rothen Blutkörperchen, Zunahme des Appetits, Röthung der vorher blassen Schleimhäute und beträchtliche Zunahme des Körpergewichts. Aber das Eisen des Harnes wurde auch von diesen Autoren nicht mitberücksichtigt, so dass es immer noch möglich wäre, dass nur eine local anregende Wirkung der Klystiere auf den vorher torpiden Darm besteht. Bei den von Herrn Busch angestellten Versuchen ergab sich dagegen, dass sowohl reines Hämoglobin als unreines, d. h. mit Bluteiweiss vermischtes Hämatin schon bei Eingeben kleiner Mengen unzweifelhaft resorbirt wird und zwar vom Hämoglobin mindestens 17 Procent, vom Hämatin mindestens 10—16 Procent, da das diesen Mengen entsprechende Eisen im Harn wieder erschien, und zwar sehr langsam. Durch Versuche extra corpus gelang es mir nun festzustellen, dass Blutlösungen und reiner Blutfarbstoff im Contact mit isolirten Darmzellen in eine keineswegs mit Hämatin identische, bisher unbekannte unlösliche Modification umgewandelt werden, wie ich sie ganz ähnlich auch durch Einwirkung von chemischen Reductionsmitteln auf Blut hervorbringen kann, und über die ich anderweitig ausführlich zu berichten gedenke. Es lag nun nahe zu vermuthen, dass, wenn ich diese Arbeit der Umwandlung des Blutfarbstoffes durch die Darmschleimhaut auf chemischem Wege im Voraus besorgte, die Resorption des Blutes und Blutfarbstoffes leichter und vollständiger vor sich gehen werde. Der Versuch am Menschen bestätigte diese Vermuthung, denn von dem durch Einwirkung von Pyrogallol dargestellten Reductionsproducte wurde eine 21,6 Procent

[1]) Sul valore terapeutico della Emoglobina. Rivista clinica **29**, 1890, settembre.

entsprechende Menge, d. h. mehr als von allen anderen existirenden Eisenpräparaten im Harn im Laufe mehrerer Tage langsam wieder ausgeschieden (Busch). Somit sind wir berechtigt zu vermuthen, dass die durch Einwirkung von Reductionsmitteln auf Blut entstehenden Derivate des Blutfarbstoffes wie beim Gesunden so auch beim Kranken, der erfahrungsgemäss viel mangelhafter resorbirt, als Blutbildungsmittel werden Anwendung finden können; ja es sollte mich nicht wundern, wenn sich Patienten finden werden, welche Blut und Hämoglobin nicht nachweisbar resorbiren, die Reductionsproducte beider aber wohl. Um nun die Probe aufs Exempel zu machen, habe ich zunächst einigen meiner prakticirenden Collegen kleine Quantitäten meiner Reductionspräparate zur Verwerthung bei Chlorosen zur Verfügung gestellt, und als diese Versuche die praktische Verwendbarkeit zeigten und keinerlei unangenehme Symptome wahrnehmen liessen, habe ich mich, da hier nur aus Hunderten von Versuchen ein bindender Schluss gezogen werden kann, entschlossen, zwei dieser Präparate sämmtlichen prakticirenden Collegen zur Verfügung zu stellen. Da aber die Darstellung derselben nur nach gehöriger Uebung gelingt und bei sorgloser Ausführung in hohem Grade giftige Substanzen liefert, so musste ich, um allen Aerzten dasselbe gefahrlose Präparat zur Verfügung stellen zu können, der Patentirung des Darstellungsverfahrens das Wort reden. Die Firma E. Merck in Darmstadt wird ein Zinkderivat und ein Pyrogallolderivat des Blutes unter den Handelsnamen Hämol und Hämogallol in den Handel bringen und zwar als Chocolade, welche roh zu essen ist. Jedes Plätzchen entspricht 1 mg Eisen. Pro Tag sind 10—12 Stück zu essen. Dass man natürlich auch bei Anwendung dieser Präparate die etwa vorhandenen Darmstörungen (Obstipation etc.) der Chlorotischen nebenbei behandeln muss, ist selbstverständlich.

Wenn man auf diese Weise den Körper mit Hämoglobin resp. mit einem Derivate desselben anreichern kann, so musste die Frage entstehen, wo dieses überschüssige Eisen bis zur Zeit seiner Verwendung im Organismus aufgespeichert wird. Zur Lösung derselben empfahl es sich, von intravenösen Injectionen solcher Eisenpräparate auszugehen, welche nach Untersuchungen früherer Autoren (Meyer & Williams, Kobert) vom Blute aus gut vertragen werden, wie z. B. das citronensaure Eisenoxydnatron. Nach mehreren Stunden resp. Tagen wurden Thiere, welche in dieser Weise mit Eisen angereichert waren, von Herrn Stender, auch wenn sie noch nicht schwer krank waren, geschlachtet, entblutet, zum Theil auch ausgespült und nun mikroskopisch nach bewährten Methoden auf das Verhalten der wichtigen Organe hin untersucht. Dabei ergab sich, dass in der That eine Eisenablagerung im Organismus möglich ist, namentlich in Leber und Milz. Von der Leber aus geht das Eisen aber keineswegs hauptsächlich durch die Galle weg, denn die Galle blieb selbst in den Fällen, wo enorme Eisenmengen eingespritzt waren, bei Schwefelammoniumzusatz tagelang unverändert, was bei bedeutender Vermehrung ihres Eisengehaltes unmöglich gewesen wäre. Wir können somit Kunkel nicht beistimmen, dass der Hauptabzugsweg für das in der Leber aufgespeicherte Eisen das System der Gallengänge sei. Nach den mikroskopischen Bildern (Tafel II und III) sind es vielmehr

die weissen Blutkörperchen, welche sich mit dem Metall beladen. Auf dem Wege des Transportes diese genauer zu verfolgen, muss weiteren Untersuchungen überlassen bleiben; nur so viel ist sicher, dass sie in den Lymphdrüsen sich zeitweise von ihrem mühsamen Transport ausruhen; das Endziel dieses Transportes ist die Darmschleimhaut, welche sich bei Schwefelammoniumbehandlung tief grünschwarz färbt (Tafel I). Kunkel bestreitet die Abgabe des Eisens durch die Darmschleimhaut energisch (c. p. 21), indem er die gegentheiligen Angaben von Bunge anders deutet und in den grundlegenden Analysen meiner hochverehrten Dorpater Collegen F. Bidder und C. Schmidt einen Rechnungsfehler findet. Ich muss mich nach den Stender'schen Präparaten entschieden für eine Abgabe des Eisens durch die Darmschleimhaut und nicht durch die Galle aussprechen. Als obige Arbeit schon beendet war, erschien eine Arbeit von Gottlieb, in welcher er zum Theil in Uebereinstimmung mit Jacobj die von Stender ohne Zuhülfenahme chemischer Analysen lediglich auf Grund anatomischer Befunde gemachten Angaben durch zahlreiche vortreffliche Analysen der Leber und des Kothes bestätigt. Er betont auf Grund seiner Versuche die Aufspeicherung des Eisens in der Leber und die langsame spätere Abgabe desselben durch den Darm.

Nach allem Obigen dürfen wir wohl als erwiesen annehmen, dass sowohl für die normale Eisenausscheidung als auch für die bei abnormer Zufuhr von Eisen zu den Geweben zwei Wege der Elimination dem Organismus der Säugethiere und des Menschen zur Verfügung stehen, nämlich der durch die Niere und der durch den Darm. Durch die Niere wird für gewöhnlich nur organisch fest gebundenes Eisen in sehr kleinen Portionen ausgeführt, und diese Ausscheidung beeinträchtigt das secernirende Nierenparenchym nicht. Sobald aber Menschen oder Thieren subcutan ein lösliches Eisensalz eingespritzt worden ist, geht so lange unverändertes Eisen in reichlicher Menge durch die Niere ab, bis Leber und Milz magnetartig aus dem Blute alles überschüssige Eisen an sich gezogen und einstweilen geborgen haben. Sobald dies geschehen ist, wird in sehr langsamem Tempo der dem Organismus nicht nöthige oder gar schädliche Ueberschuss durch Vermittlung der Leukocyten an den Darm abgegeben und hier mit dem Kothe entleert. Dass eine kleine Quantität dieses Ueberschusses auch durch die Galle an den Darm abgegeben werden kann, ist nach den Versuchen von Ivo Novi und Kunkel zugegeben; für die Hauptmenge muss es bestritten werden.

Diese Abgabe des Eisens an Niere und Darm, d. h. an die innere Körperoberfläche fordert uns zu Vergleichen mit der Eisenausscheidung bei den niederen Wirbelthieren (Amphibien) und Wirbellosen auf. Für diese hat nämlich Robert Schneider[1]) durch ebenso mühsame als zahlreiche Versuche eine Elimination des überschüssigen oder verbrauchten Eisens nach der äusseren Körperoberfläche hin nachgewiesen. Das den Beobachtungen an sämmtlichen Thieren und am Menschen zu Grunde liegende biologische Gesetz dürfte also lauten: Das für den Organismus unnöthige

[1]) Siehe die Citate oben auf Seite 107.

Eisen wird, soweit es nicht in kleiner Menge aufgespeichert gehalten wird, nach der am besten eliminirenden Oberfläche des Körpers hin abgegeben; diese ist bei den Amphibien und vielen wirbellosen Thieren die äussere Körperoberfläche, bei höheren Wirbelthieren und speciell beim Menschen und Hunde aber die innere Oberfläche, d. h. Darm und Niere. Sowohl in dem einen als in dem anderen Falle, d. h. beim Transport nach der äusseren und nach der inneren Oberfläche können sich Wanderzellen resp. Leukocyten an der Fortschaffung und Abgabe an in Abstossung begriffene Epithelzellen betheiligen.

In gleicher Weise, wie Jacobj, Stender und Gottlieb die Aufspeicherung des Eisens in der Leber haben nachweisen können, wenn es in Form gewöhnlicher Eisenpräparate eingespritzt wird, habe ich nun auch festzustellen gesucht, ob auch Hämoglobin und die Reductionsproducte des Blutfarbstoffes bei Einspritzung derselben ins Blut — soweit sie sich lösen lassen — im Körper aufgespeichert werden können [1]). In der That liess sich auch dabei die Leber als der Hauptort der Aufstapelung nachweisen, wie ich anderweitig genauer berichten werde. Genug, wir können dem Organismus nicht nur in den Reductionsproducten des Blutfarbstoffes resorbirbares Eisen zuführen, sondern für dieses Eisen ist auch eine Vorrathskammer vorhanden, in welcher reichliche Mengen für schlechte Zeiten mit eisenarmer Nahrung bei Gesunden und Kranken aufgestapelt werden können.

Möchten die vorstehenden Erörterungen dazu beitragen, Theoretiker und Praktiker wieder von Neuem für die Eisenfrage zu interessiren und zur Anstellung möglichst unzweideutiger Versuche anzuregen. Nur dann wird auf dem nächsten Congress für innere Medicin die angesetzte Discussion über die Eisentherapie den Erfolg haben, welcher nach so vielen Anstrengungen aller Betheiligten auf diesem Gebiete zu wünschen ist.

---

[1]) Sitzungsberichte der Dorpater Naturforschergesellschaft, Jahrgang 1891, p. 446.

VII.

Zur Kenntniss der Wirkungen der Oxalsäure und einiger Derivate derselben.

Von

Paul Krohl aus Mohilew.

In den Jahren 1877 und 1878 hat Prof. Kobert mit Bernh. Küssner sich eingehend mit der Pharmakologie der Oxalsäure beschäftigt. Leider wurde diese Experimentaluntersuchung dadurch unterbrochen, dass Herr Küssner, der damals noch Assistent der Klinik in Halle war, als Mitglied der Pestcommission nach Russland gesendet wurde. So erklärt es sich, dass die Arbeit nicht die Abrundung erreicht hat, welche wohl wünschenswerth gewesen wäre. Namentlich hinsichtlich der chemischen Veränderungen des Harnes und hinsichtlich der Wirkungen der Oxalsäurederivate blieben Lücken, welche in den seitdem verflossenen 13 Jahren noch von Niemand in der erforderlichen Weise ausgefüllt worden sind. So schlug denn Prof. Kobert mir vor, in dieser Richtung experimentell zu arbeiten. Wenn ich auch weit davon entfernt bin, die Frage allseitig gelöst zu haben, so glaube ich doch, dass meine Versuche wenigstens in einigen Beziehungen die Verhältnisse geklärt haben.

I. Historische Uebersicht.

Es ist hier nicht meine Absicht, die literarische Zusammenstellung Prof. Kobert's[1]) zu reproduciren. Ich werde vielmehr nur das Wichtigste aus der Literatur anführen.

Auf die Bedeutung der Oxalsäure für die gerichtliche Medicin hingewiesen zu haben ist namentlich das Verdienst von Christison und Coindet[2]), welche

[1]) R. Kobert und B. Küssner, Die experimentellen Wirkungen der Oxalsäure. Virchow's Arch. Bd. **78**, 1879, p. 209.

[2]) R. Christison and Ch. W. Coindet, An experimental inquiry of poisoning by oxalic acid. Edinburgh med. and surg. Journ. vol. **19**, 1823.

die erst seit 1814 überhaupt bekannte Vergiftung mit Oxalsäure und oxalsauren Salzen zuerst experimentell an Hunden eingehend studirten. Sie machten z. B. eine Injection von 8 Gran (0,5 g) Oxalsäure in die Vena femoralis eines Hundes und sagen kurz, dass sie nach dem bald erfolgten Tode des Thieres keine Oxalsäure im Blute haben nachweisen können. Aus den Vergiftungssymptomen kommen sie zum Schluss: je mehr die Oxalsäure verdünnt ist, mit desto grösserer Stärke wirkt sie, und zwar soll eine grosse, sehr verdünnte Gabe durch Paralysis cordis, eine kleinere durch Rückenmarkaffection (Tetanus), eine noch kleinere durch Cerebralaffection (Narcose) tödtlich wirken. Diese Angaben erfuhren jedoch durch neuere Experimentatoren keine volle Bestätigung.

Im Jahre 1824 untersuchte Klostermann[1]) die Wirkung der Oxalsäure. Er kommt bei seinen Versuchen zum Schluss, dass die Oxalsäure allen anderen ätzenden Säuren gleich wirke und nur durch Entzündung des Intestinaltractus die Thiere tödte.

Husemann[2]) weist auf eine entfernte, auf die Nervencentren gerichtete Wirkung der Oxalsäure hin, die durch die nervösen Erscheinungen und den unter tetanischen Convulsionen erfolgenden Tod sichergestellt seien. Den unter Umständen raschen Eintritt des Todes glaubt er auf Herzlähmung zurückführen zu müssen.

Ganz andere Anschauungen und Gesichtspunkte über die toxischen Wirkungen der Oxalsäureverbindungen hat J. Onsum[3]) aus Christiania aufgestellt. Das Ergebniss seiner Experimente lautet: „Aus dem ganzen Befund muss man schliessen, dass die Oxalsäureverbindungen dadurch giftig wirken, dass sie im Blute Niederschläge von oxalsaurem Kalk bilden, welche Verstopfungen in den Zweigen der Lungenarterien bewirken."

Gegen die Onsum'sche Theorie trat M. Cyon[4]) auf. Er sagt: „Obgleich allen Säuren eine herzlähmende Eigenschaft gemeinsam ist, so muss doch eine specifische Wirkung aufs Herz bei Oxalsäurevergiftung angenommen werden. Bei der Oxalsäurevergiftung fehlt die lähmende Wirkung auf das Centralnervensystem, weshalb die Symptome der acuten Herzlähmung deutlich ausgeprägt auftreten." An den Lungen konnte Cyon nichts Abnormes nachweisen, und er verwirft die Onsum'sche Theorie daher völlig.

Im Jahre 1873 veröffentlichte Rabuteau in der Gazette médicale de Paris die Resultate seiner Untersuchungen über die Oxalsäure. Er hält die Oxalsäure für sehr giftig; sie bewirke Convulsionen und verändere das spectroskopische Bild des Blutes. Er glaubte desshalb unsere Säure als Blutgift bezeichnen zu müssen (poison hématique).

L. Hermann fand den Mittheilungen in seiner „experimentellen Toxikologie" zufolge bei seinen Versuchen mit unserm Gift an Fröschen, dass der vollständige Herzstillstand nach der Lähmung der Cerebrospinalcentra eintritt. Den lähmenden Einfluss auf das Herz fasst er als eine Wirkung auf die intracardialen Ganglien auf.

Wir sehen aus diesem kurzen Berichte, wie widersprechend die Ansichten der obengenannten Autoren sind. Es erschien daher wünschenswerth, diesen Gegenstand einer nochmaligen Bearbeitung zu unterziehen, und dies geschah in der schon genannten Arbeit von Kobert & Küssner sowie gänzlich unabhängig und zum Theil gleichzeitig in einer unter R. Boehm 1879 erschienenen Inaugural-Dissertation „Ueber die Wirkung der Oxalate auf den thierischen Organismus" von Robert Koch in Dorpat. Die Hauptergebnisse der zahlreichen Versuche an Thieren sind nach obengenannten drei Autoren folgende:

1. Der Blutdruck bleibt nach Injectionen von 1—10%igen Lösungen von oxalsaurem Natron in das Gefässsystem im Ganzen, so lange die toxische Dose

---

[1]) Klostermann, Dissertatio inauguralis de acidi oxalici in organismum animalem efficacia experimentis novis illustrata. Berolini, die XVII. M. Febr. 1824.

[2]) Husemann, Handbuch der Toxikologie, 1862, p. 724.

[3]) Onsum, Virchow's Arch. Bd. **28**, p. 233.

[4]) Cyon, Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medicin von Reichert und Du Bois-Reymond, 1866, p. 196.

noch nicht erreicht ist, unbeeinflusst. Bei letzterer sinkt er stark, kann jedoch durch künstliche Respiration noch mehrere Mal zu kurzem Ansteigen gebracht werden (Kobert & Küssner, Koch).

2. Der Puls bleibt bei Injectionen in das Gefässsystem lange an Frequenz unbeeinflusst; nur Arrhythmie und halbe Tage anhaltender Di- und Tricrotismus zeigen die Wirkung der in das Blut gelangten Natronoxalatlösung an. Bei toxischen Dosen verlangsamt sich der Puls dauernd. Wartet man bei der Vergiftung vom Magen, vom subcutanen Gewebe, von der Bauchhöhle oder vom Gefässsystem aus den Tod ab, so schlägt das Herz noch nach dem Tode. Verlängert man das Leben durch künstliche Respiration so lange, bis der Blutdruck nicht wieder steigt, so steht das Herz zwar still, aber sein Muskel ist noch erregbar (Kobert & Küssner, Koch).

3. Die Respiration bleibt bei der acuten Vergiftung bei nicht letalen Dosen unbeeinflusst; bei letzteren geht sie schnell auf Null herab, so dass der Tod durch Erstickung eintritt. Bei der chronischen und subacuten Vergiftung wird die Respiration dauernd verlangsamt und sub finem durch Parese der Athemmuskeln verflacht. Infarcte in den Lungen können bei jeder Vergiftungsart vorkommen, sind aber von untergeordneter Bedeutung (Kobert & Küssner, Koch).

4. Von Seiten des Nervensystems ist das erste Zeichen der acuten und chronischen Oxalatvergiftung das Eintreten eines schlafartigen Zustandes, indem das Thier auf mechanische Reize nur noch schwach reagirt, spontan aber keine Bewegungen macht, sondern gleichmässig athmend daliegt. Nöthigt man das Thier zum Gehen, so machen zunächst die hinteren Extremitäten, dann die vorderen ataktische Bewegungen, bis zuletzt complete sensible und motorische Lähmung eintritt. Dabei sinkt die Temperatur in excessiver Weise. Krämpfe fehlen bei der chronischen Vergiftung, bei der acuten treten sie dann und wann auf, anfangs klonisch, später tonisch, so dass man an eine Strychninvergiftung denken kann (Kobert & Küssner, Koch).

5. Veränderungen im Darmtractus brauchen, wenn die Vergiftung mit neutralem Oxalat ausgeführt wird, gar nicht zu entstehen, doch zeigt häufig die Schleimhaut des Magendarmcanals Incrustationen mit Calciumoxalat, in Form von Briefcouverts, rhombischen Säulen, Nadelnbüscheln oder Doppelkugeln (Koch).

6. Ein regelmässiges Vorkommen von Oxalatkrystallen in den Blutgefässen konnten Kobert & Küssner trotz der sorgfältigsten Untersuchung der verschiedensten Organe, selbst im Knochenmark und in Lymphdrüsen, nicht nachweisen.

7. Die vielfach erwähnte kirschrothe Verfärbung des Blutes konnten Kobert & Küssner bei Vergiftungen mit oxalsaurem Natron nicht wahrnehmen. Die spectroskopische Prüfung des Blutes hatte ein negatives Resultat.

8. Bei der acuten Intoxication mit letaler Dosis tritt, gleichgültig, ob die Vergiftung mit der Säure oder durch ein Natron- oder Kalisalz derselben herbeigeführt worden ist, und gleichgültig, ob das Gift eingenommen oder unter die Haut gespritzt wurde, im Urin eine stark reducirende Substanz auf, welche Kobert & Küssner nach allen Reactionen, die sie giebt, für Traubenzucker erklären. Daneben kann Eiweiss vorhanden sein.

9. Der Urin lässt weiter bei mikroskopischer Untersuchung ausser zahlreichen Cylindern gelegentlich Blutkörperchen (hauptsächlich bei chronischer Vergiftung) und ohne Ausnahme Oxalatkrystalle der verschiedensten Form erkennen. Diese Krystalle finden sich, und dieses ist bei Vergiftung mit neutralem Natriumoxalat die einzige charakteristische Leichenerscheinung, ausser im Darmcanal an zwei Stellen der Nieren, und zwar erstens in beliebigen Harncanälchen der Nieren, je nach der Zeit, die nach der Vergiftung verflossen ist, bald nur in den gewundenen, bald auch in den geraden (Kobert & Küssner, Koch). Unter diesen Krystallen sieht man in der Niere erstens die bekannte Oktaëderform des oxalsauren Kalks, ferner Nadeln oder lang ausgezogene Plättchen, die den sogenannten Wetzsteinformen ähnlich sehen. Sie liegen theils einzeln, theils zu Büscheln gruppirt und bilden den Uebergang zu den Garbenbüscheln, Dumbells und Doppelkugeln, oft wie mit einem Rahmen umgeben (im Centrum dunkel, an der Peripherie heller). Wo die Nadeln einzeln liegen, erscheinen sie farblos; sobald sie aber in Gruppen zusammen sind, zeigen sie einen gelblichen Farbenton, so dass sie Harnsäurekrystallen zum Verwechseln ähnlich sehen können. Sehr wichtig, namentlich vom gerichtlich-medi-

cinischen Standpunkt aus, ist eine zweite, ebenfalls auf Calciumoxalatkrystallen beruhende, fast constante ebenso der acuten wie der chronischen Vergiftung zukommende, aber noch kaum erwähnte Veränderung der Nieren. Es findet sich nämlich zwischen Rinde und Mark eingelagert, eine meist schon makroskopisch, stets aber mikroskopisch sichtbare weisse Zone, welche durch Infarcirung ganz bestimmter, an der Uebergangsstelle von der Rinde zum Mark gelegener Theile der secernirenden Nierenoberfläche durch Oxalat entsteht und die Diagnose einer Oxalsäurevergiftung absolut sicherstellt (Kobert & Küssner).

10. Aus den Untersuchungen von Koch an Kaltblütern geht hervor, dass ungefähr 10 mg Oxalsäure für einen mittleren Frosch von 25 g Körpergewicht tödtlich ist. Es treten dabei die Vergiftungssymptome in folgender Reihenfolge auf: Schwerfälligkeit der Bewegungen, Parese, Paralyse, allmählige Abnahme der Herzthätigkeit, schliesslich Herzstillstand; dabei wirkt das oxalsaure Natron primär lähmend auf das centrale Nervensystem, denn zu der Zeit des Eintritts der allgemeinen Paralyse ist ausnahmslos sowohl die directe als auch die indirecte Muskelerregbarkeit noch vorhanden. Die Versuche mit oxalsaurem Kali ergeben dieselben Symptome in derselben Reihenfolge.

11. Hinsichtlich der Frage, welche Stoffe im thierischen Körper in Oxalsäure übergehen und so Oxalsäurevergiftungen hervorbringen können, haben die Versuche von Kobert & Küssner ergeben, dass Oxamid zum Theil in Oxalsäure übergeht oder dass es wenigstens dem anatomischen Befunde nach chronische Oxalsäurevergiftung, d. h. Einlagerung einer weissen Zone zwischen Rinde und Mark zu bedingen vermag. Dasselbe gilt von der Parabansäure, welche selbst acute Vergiftungen hervorrufen kann, während die Verfasser durch Alloxan keine Vergiftung herbeizuführen vermochten.

Eine theilweise Bestätigung obiger Resultate, die Niere und den Harn betreffend, finden wir bei Ad. Lesser, bei Paul Sarganeck und A. Fränkel. Lesser sagt 1890 in einer Schrift, die anatomischen Veränderungen des Verdauungscanals durch Aetzgifte betreffend, Folgendes: „In einer vor etwa einem Jahre erschienenen interessanten Schrift gelangen Kobert & Küssner in Betreff des Leichenbefundes bei Oxalsäurevergiftung zu dem Resultate, dass die Nieren allein und ausschliesslich charakteristische pathognomonische Veränderungen darböten. Die Constanz der Nierenveränderungen, das Auftreten von oxalsaurem Kalk in den Harncanälchen kann ich vollauf bestätigen, selbst in dem letal geendeten Falle, den ich gesehen — der Tod trat ungefähr 15 Min. nach Einnahme von 15 g reiner Oxalsäure, gelöst in $^1/_2$—$^3/_4$ Liter Wasser, ein — fehlten dieselben nicht, ja sie waren in so grosser Menge in den gewundenen Harncanälchen vorhanden, dass an dem durch Zusatz von Kalilauge geklärten Schnitte schon makroskopisch über ihre Existenz kein Zweifel obwalten konnte.“

Dr. Paul Sarganeck theilt in seiner Inaugural-Dissertation (Ein Beitrag zur Oxalsäure-Intoxication. Berlin 1883) sechs Fälle von Oxalsäurevergiftung mit, in welchen Selbstmord beabsichtigt war. In fast allen Fällen fanden sich im Harn zahlreiche epitheliale und hyaline Cylinder, Blutkörperchen und Oxalkrystalle, sowie sehr viel Eiweiss. Nach Entfernung des letzteren reducirte der Harn noch sehr stark, ein Symptom, auf welches zuerst Kobert & Küssner aufmerksam gemacht haben, und welches an eine beträchliche Herabsetzung der Alkalescenz des Blutes gebunden zu sein scheint. In der Epikrise erinnert Sarganeck daran, dass namhafte Autoren mit Unrecht alle Erscheinungen der Oxalsäurevergiftung von der Wirkung auf das Herz ableiten wollen. Die Krankengeschichten seiner sechs Fälle stimmen nämlich mit dieser Ansicht nicht überein, wohl aber mit den auf Experimenten basirenden Schlussfolgerungen von Kobert

& Küssner, nach welchen die Oxalsäure keine specifische Wirkung auf das Herz des Menschen ausübt, sondern nur die Wirkung anderer Säuren bedingt. Charakteristisch seien nur die gastrischen Erscheinungen und die Harnsymptome.

In dem Falle von Dr. A. Fränkel[1]) kam es zuerst zu Harnverminderung bis zur völligen Anurie. Am siebenten Tage trat nach erfolgter Besserung der Zustand der Polyurie ein. Es war also durch Verstopfung der Nieren durch Calciumoxalat die Harnsecretion fast vollständig unterdrückt, ein Sympton, auf welches auch Kobert & Küssner bereits aufmerksam gemacht haben. Hinsichtlich des mikroskopischen Nierenbefundes bei mit Oxalsäure vergifteten Kaninchen bestätigt Fränkel die Angabe von Kobert & Küssner, dass die Ablagerung der Oxalatkrystalle in der Rinde beginnt, dass die Malpighi'schen Kapseln jedoch frei bleiben.

Zum Schluss möchte ich noch zweier Schriften erwähnen, die im vollen Masse die Resultate von Kobert & Küssner, was den pathologischen Befund in den Nieren bei Oxalsäurevergiftung betrifft, bestätigen. Es ist das erstens die Inaugural-Dissertation von Alfred Mürset (Untersuchungen über Intoxicationsnephritis durch Aloin, Oxalsäure etc. Bern 1885) und zweitens die Schrift von J. Neuberger[2]) über Kalkablagerungen in den Nieren. Nach Neuberger's Untersuchungen documentirt sich die Oxalsäurevergiftung durch starke Ablagerung von oxalsaurem Kalk in den Nieren. Der oxalsaure Kalk färbt sich nicht wie die anderen Kalkablagerungen von Phosphaten und Carbonaten mit Hämatoxylin und unterscheidet sich dadurch wesentlich von ihnen.

Die Angaben der einzelnen Autoren über das Vorkommen von Calciumoxalatkrystallen im Blute bei der Oxalsäurevergiftung lauten verschieden. A. Russo-Gilberti[3]) hat darüber neue Versuche am Kaninchen angestellt. Bei Kaninchen wurde die Säure theils per os, theils intraabdominal applicirt und constatirt, dass es während des Lebens nur im Darme und den Nieren zur Krystallabscheidung kommt, im Blute und den anderen Organen aber niemals. Nach dem Tode jedoch bilden sich allmählig in den Blutgefässen und in beliebigen Organen Oxalatkrystalle aus. Man kann annehmen, dass die Bewegung des Blutes in den Gefässen der Abscheidung von Krystallen hinderlich ist, und dass das Calciumoxalat ausserdem durch saures Natriumphosphat in Lösung gehalten wird. Die Ausscheidung des Calciumoxalates findet durch die Galle, den Harn, den Speichel, den Darmsaft etc. statt. Die Form der Garbenbündelkrystalle findet sich nach R. überall da, wo der Raum eng ist (Harncanäle), während die der Briefcouverte sich in geräumigeren Höhlen (Nierenbecken, Harnblase) bildet.

Die Angabe von Kobert & Küssner, dass im Harn eine reducirende Substanz auftritt, wurde ausser von Sarganeck auch von E. Schäffer[4]) bestätigt. Es handelte sich um einen 19jährigen Ar-

[1]) Fränkel, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. **2**, 1881, p. 466.
[2]) Neuberger, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **17**, 1890, p. 39.
[3]) Russo-Gilberti, Sulla sede di formazione dell' ossalato di calcio nell' organismo animale. Arch. per le scienze mediche **9**, 1885, Nr. 4, p. 59.
[4]) Münchener med. Wochenschr. 1888, Nr. 23.

beiter, welcher in suicidialer Absicht für 25 Pfennig Oxalsäure genommen hatte, aber bei vollem Magen. Es erfolgte sofort heftiges Erbrechen; ferner wurde der Magen ausgespült. Dies rettete ihm das Leben. Die Symptome bestanden in Schmerzen im Rachen und Magen, 30 Min. nach der Einnahme schwerer Collaps mit kleinem, unregelmässigem, verlangsamtem Pulse, langsamer oberflächlicher Athmung und stundenlang anhaltender Benommenheit. Nach 2 Stunden heftige tonische und klonische Krämpfe, starke Steigerung der Sehnenreflexe, Anästhesien und Parästhesien und starker Hyperhidrosis an den anästhetischen Handtellern und Fusssohlen. 14 Tage lang bestanden Erscheinungen einer acuten toxischen Nephritis, bestehend in Albuminurie, Hämaturie, Krystallurie und Glycosurie. Gärungsprobe wurde mit dem Harn aber nicht angestellt.

Eine Aufzählung der älteren Fälle von Oxalvergiftung findet sich bei Kobert & Küssner. Seit dieser Zeit sind 32 neue Fälle hinzugekommen, deren Aufzählung ich mir ersparen kann, da sie bei H. Koppel[1]) sorgfältig zusammengestellt sind.

II. Ueber die Wirkung des neutralen oxalsauren Natrons.

Nachdem ich die Hauptresultate der wichtigsten Arbeiten über Oxalsäureintoxication mitgetheilt habe, gehe ich zu meinen eignen Versuchen über. Meine Versuche mit oxalsaurem Natron hatten den Zweck zu constatiren, ob auch bei diesem Gifte und zwar selbst bei stomachaler Application an ungefesselten Thieren wie bei der freien Oxalsäure Ausscheidung einer reducirenden Substanz, speciell von Glycose, im Harn auftritt, was mehrfach in Zweifel gezogen worden ist.

Versuch I. Einer Katze von 2950 g, deren Harn frei von Zucker war, d. h. bei der die Probe mit Fehling'scher Lösung und die Probe mit Wismuth negativ ausfielen, werden am 8. I. Morgens 2 ccm einer 2,5%igen Lösung von Natron oxal. neutr. (Merck) unter Milch ohne Fesselung verabreicht.
Am 10. I. 3 ccm derselben Lösung ebenfalls in Milch.
„ 12. „ 5 „ „ „ „ „ „
„ 13. „ wurde der Harn auf Zucker untersucht und ergab keine Spur von Reduction.
„ 14. „ 5 ccm derselben Lösung in Milch.
„ 15. „ reducirte der Harn Fehling'sche Lösung, aber sehr schwach.
„ 16. „ 5 ccm derselben Lösung in Milch.
„ 18. „ 8 „ „ „ „ „
„ 19. „ ergab der Harn, welcher vorher mit Bleiessig versetzt und filtrirt worden war, deutliche Reduction der Fehling'schen Flüssigkeit; die Wismuthprobe gelang ebenfalls.
„ 20. „ 10 ccm derselben Lösung in Milch.
„ 21. „ 10 „ „ „ „ „
„ 22. „ 10 „ „ „ „ „

---

[1]) Koppel, Literarische Zusammenstellung der von 1880—1890 in der Weltliteratur beschriebenen Fälle von Vergiftungen von Menschen durch Blutgifte. Inaug.-Dissert. Dorpat 1891, p. 42—47.

Darauf wurde am 23. I. der Harn auf Zucker untersucht und ergab sowohl bei der Probe mit Fehling'scher Lösung wie bei der mit Wismuth Reduction. Auch die Gärungsprobe gelang. Quantitativ ergab die Titrirmethode mit Fehling'scher Lösung 1,1 % Zucker. Darauf wurde der Katze bis zum 29. I. kein Gift mehr gegeben und während der Zeit der Harn täglich auf Zucker untersucht. Er reducirte von Tag zu Tag schwächer. Am 29. I. war keine Spur von Reduction mehr wahrzunehmen.

Darauf wurde das Thier wieder mit Natriumoxalat gefüttert. Es bekam

am 30. I. 12 ccm derselben Lösung in Milch,
„ 1. II. 12 „ „ „ „ „

Der Harn reducirte bereits am 2. II. sowohl Wismuth als Fehling'sche Lösung. Es wurden weiter verabfolgt

am 4. II. 12 ccm,
„ 6. „ 12 „
„ 8. „ 15 „
„ 10. „ 16 „
„ 12. „ 16 „
„ 13. „ 16 „

Während der ganzen Zeit waren keine pathologischen Erscheinungen wahrzunehmen, ausser einem deutlich ausgesprochenen Durstgefühl.

Am 14. II. wurden etwa 60 ccm klaren, hellen Harns mit schwachsaurer Reaction aufgefangen und stehen gelassen. Es bildete sich ein kaum merkbarer Bodensatz, der mikroskopisch keine für oxalsauren Kalk charakteristischen Gebilde aufwies. Die Fütterungen wurden daher jeden zweiten Tag fortgesetzt mit je 20 ccm derselben Lösung in Milch.

Am 10. III. wurde der Harn wieder auf Zucker untersucht und ergab quantitativ 1,8 % Zucker. Von Krankheitserscheinungen nur starker Durst und Polyurie. Vom 10. III. bis 2. IV. bekam die Katze jeden zweiten Tag in derselben Weise 25 ccm derselben Lösung. Der Status blieb während der ganzen Zeit derselbe.

Am 3. IV. bekam die Katze 25 ccm derselben Lösung ohne Milch mittelst der Schlundsonde. Am Abend fühlte sich die Katze nicht wohl, und frass die ihr vorgestellte Milch nicht.

Am 4. IV. bekam die Katze wieder 25 ccm derselben Lösung ohne Milch mittelst Schlundsonde. Sie lag schläfrig da und frass nicht.

Am 5. IV. bekam sie wieder 25 ccm per os ohne Milch und starb am 6. IV. unbeobachtet. Im Ganzen bekam sie binnen 3 Monaten 777 ccm einer 2,5%igen Lösung oxalsauren Natrons, also 19,4 g reines neutrales oxalsaures Natron, d. h. etwa **6,5 g pro Kilo.**

Das Gewicht der Katze hatte während der 3 Monate um 120 g abgenommen.

Die Section ergab geringe Ecchymosen im Magen und stärkere Füllung der Gefässe im ganzen Darmtractus. In der Blase 5 ccm trüben Urins, der unter dem Mikroskop charakteristische Oxalatkrystalle aufwies. An den Nieren war makroskopisch in Folge starker Verfettung nichts Pathologisches wahrzunehmen.

Dieser Versuch zeigt, dass Katzen per os im Laufe der Zeit ganz enorme Dosen von Natriumoxalat vertragen, ohne abgesehen vom Harn irgend welche Vergiftungserscheinungen zu zeigen. Der Harn jedoch enthält sehr bald nach Beginn der Vergiftung eine reducirende Substanz, welche unbedingt als Glycose angesprochen werden muss, da sie gärungsfähig ist. Es kann wohl kaum einem Zweifel unterliegen, dass dies Traubenzucker ist. Somit ist also erwiesen, dass das von Kobert & Küssner beobachtete Eintreten von Glycosurie für Katzen auch bei Darreichung von neutralem oxalsaurem Natron per os Geltung hat.

Versuch 2. Eine Katze von 3200 g wurde fast in derselben Weise gefüttert wie die vorige, d. h. sie erhielt im Laufe von 3 und einem halben Monat 950 ccm einer 2,5%igen Lösung, d. h. im Ganzen circa 24 g reines oxalsaures Natron oder **7,5 g pro Kilo**; nur wurde die Fütterung immer mit viel Milch vorgenommen.

Fesselung fand nie statt. Die Katze lebt ohne jegliche Krankheitserscheinungen noch jetzt, d. h. im Mai, mit Ausnahme des bald nach der Fütterung aufgetretenen Diabetes. Die Fütterung begann Mitte Januar.

Dieser Versuch stimmt in seinen Ergebnissen sehr gut zu dem vorigen, d. h. auch hier wurde die Anwesenheit eines gärungsfähigen Zuckers im Harn monatelang beobachtet. Die Lösung des neutralen oxalsauren Natrons wurde beiden Katzen stets mit Milch verdünnt in den Magen eingeführt; wohl nur dadurch lässt sich die Thatsache, dass trotz der so grossen Mengen des Giftes bei den Thieren abgesehen von Diabetes keine Vergiftungssymptome auftraten, erklären. Hans Meyer[1]) dagegen behauptet bei ebenso ausgeführter Fütterung andere deutliche Vergiftungssymptome bei Katzen erzielt zu haben. Ich muss an der Richtigkeit meiner Beobachtungen festhalten.

Versuch 3. Kaninchen von 2400 g erhält am 8. I. 1 ccm einer 2,5%igen Lösung von oxalsaurem Natron subcutan.

Am 10. I.	wieder	1	ccm	derselben	Lösung	subcutan.		
„ 14.	„	„ 1	„	„	„	„		
„ 16.	„	„ 2	„	„	„	„		
„ 18.	„	„ 3	„	„	„	„		
„ 23.	„	„ 5	„	„	„	„	Allgemeinbefinden vortrefflich.	
„ 25.	„	„ 5	„	„	„	„		
„ 27.	„	„ 6	„	„	„	„		
„ 29.	„	„ 6	„	„	„	„		
„ 1. II.	„	6	„	„	„	„		

Am 25. I. wird der Harn des Kaninchens aufgefangen und auf Zucker untersucht. Die Probe mit Fehling'scher Lösung wie die mit Wismuth und auch die Gärungsprobe fallen positiv aus. Der Harn enthält nur spärliche rosetten- und biscuitförmige Krystalle von oxalsaurem Kalk.

Am 2. II. traten bei dem bis dahin normal erscheinenden Kaninchen Krankheitserscheinungen auf: das Thier liegt ruhig im Käfig; die Bewegungen beim Aufrichten sind schwerfällig und unsicher.

Am 4. und 5. II. Status idem.

Am 6. II. liegt das Thier apathisch da und ist für äussere Reize wenig empfindlich.

Am 7. und 8. II. liegt das Kaninchen schlaff da, ist hinfällig und reagirt fast gar nicht auf Reiz.

Am 9. II. stirbt es in der Nacht unbeobachtet. Während der ganzen Zeit vom 25. I. hat es fast keinen Harn gelassen. Gewicht nach dem Tode 2100 g. Im Ganzen erhielt das Thier binnen 24 Tagen 0,9 g oxalsaures Natron subcutan, d. h. **0,37 g pro Kilo.**

Bei der Section makroskopisch wahrnehmbare Veränderungen nur an den Nieren. Dieselben sind stark vergrössert; zwischen Mark und Rinde befindet sich die von Kobert & Küssner beschriebene weisse Zone deutlich ausgeprägt und erklärt die oben angegebene Anurie. Harnblase leer. Im Blute keine Krystalle nachzuweisen.

Dieser Versuch zeigt, dass auch beim Kaninchen das erste Vergiftungssymptom in Glycosurie besteht. Ob die Application des Giftes per os oder subcutan erfolgt, ist ganz gleichgültig.

Versuch 4. Taube von 330 g bekam oxalsaures Natron als Pulver in Pillenform zu 0,5 g pro dosi, täglich vom 29. I. bis 10. II. Von Glycosurie nichts wahrzunehmen. Die Taube wurde dann von einer Katze gebissen und daher am 10. II. getödtet.

---

[1]) Meyer, Ueber die Alkalescenz des Blutes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **17**, 1883, p. 304.

Die Section ergab keine pathologischen Erscheinungen. Die Nieren boten nichts Pathologisches. Das Thier erhielt binnen 14 Tagen 7,0 g Natriumoxalat, d. h. **21,0 g pro Kilo** und zeigte niemals irgend welche Vergiftungserscheinungen.

Versuch 5. Taube von 320 g bekommt am 28. I. von einer 2,5%igen Lösung von oxalsaurem Natron 1 ccm unter die Haut.

Am 29. I. 2 ccm.

Am 30. I. 2 ccm.

Am 1. II. sitzt die Taube mit ausgebreiteten Flügeln, frisst nicht und macht einen schläfrigen Eindruck.

Am 2. II. Status idem. Thier sehr schläfrig.

Am 3. II. findet man die Taube todt im Käfig.

Das Gewicht der todten Taube ist 315 g.

Section: Die Brustmusculatur linkerseits, wo injicirt war, sieht wie gekocht aus. An den Nieren findet sich nichts Auffälliges. Das Thier erhielt binnen 3 Tagen 0,125 g oxalsaures Natron subcutan, d. h. etwa **0,4 g pro Kilo** und ging daran in vier Tagen zu Grunde. Diabetes bestand nicht.

Diese fünf Versuche, welche als typisch gelten können, zeigen, dass Vögel per os gefüttert gegen neutrales Natriumoxalat ungemein unempfindlich sind, während sie bei subcutaner Application unter den Erscheinungen einer centralen Lähmung zu Grunde gehen. Bei Säugethieren, und zwar sowohl bei Pflanzen- als bei Fleischfressern tritt als erstes und constantestes Symptom Ausscheidung eines vergärbaren Zuckers im Harn auf. Die diesbezüglichen Angaben von Kobert & Küssner sind also durchaus richtig. Wie wir S. 133 gesehen haben, ist ja auch beim Menschen das Auftreten dieses Symptoms bestätigt worden, wenn gleich noch nicht für alle Fälle.

Was die Ursache des Auftretens von Zucker im Harn nach Verabreichung von Oxalpräparaten anbetrifft, so sind zwei Möglichkeiten nahe gelegt. Entweder ist es die directe Einwirkung der Oxalsäure und ihrer Salze; oder die Annahme Rabuteau's[1]) besteht zu Recht, dass aus der Oxalsäure im Blute Kohlenoxyd gebildet werde, welche ihrerseits, also indirect eine Glycosurie bewirkt. Gegen diese letztere Ansicht spricht sich Gaglio[2]) aus in einer unter Schmiedeberg verfassten Schrift „Ueber die Unveränderlichkeit des Kohlenoxyds und der Oxalsäure im thierischen Organismus“ aus. Er sagt, dass beim Durchleiten von oxalsäurehaltigem Blut durch frische thierische Organe eine Oxydation dieser Säure nicht stattfinde. Zweitens behauptet er, dass auch sehr kleine Mengen Oxalsäure wie 0,5—1,0 mg, sich nach subcutaner Injection bei einem Hunde, aus dessen Harn sich vorher keine Calciumoxalatkrystalle hatten darstellen lassen, aus dem Harn wieder gewinnen liessen. Dies spricht doch entschieden dafür, dass die Oxalsäure im Organismus die Bedingungen ihrer Oxydation zu Kohlenoxyd und dann zu Kohlensäure nicht findet und bei ihrem Durchgang durch den Organismus ebenso wie direct eingeführtes Kohlenoxyd activem Sauerstoff nicht begegnet. Auch R. Koch in seiner schon genannten Dissertation „Ueber die Wirkung der Oxalate“ erlaubt sich den Schluss, dass höchstens ein geringer Theil der Oxal-

---

[1]) Rabuteau, Éléments de toxicologie et de médecine légale appliquée à l'empoisonnement. XIIe édition. Paris 1888.

[2]) Gaglio, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **22**, 1887, p. 235.

säure im Blute verbrannt werde. Da ferner auch Kobert & Küssner stets vergeblich nach Kohlenoxyd im Blute gesucht haben, so müssen wir die Rabuteau'sche Hypothese wohl fallen lassen und annehmen, dass die Oxalate an sich Glycosurie machen. Zum Verständniss dieses Diabetes möchte ich einiger Ansichten über die mit dem Namen Oxalurie bezeichnete Stoffwechselanomalie Erwähnung thun, da diese Krankheit eine gewisse Analogie mit unserm Oxal-Diabetes besitzt [1]).

Der normale Mensch soll nach Schultzen nur 0,1 g Oxalsäure als Kalksalz pro Tag ausscheiden. Nach Annahme der Mehrzahl der Autoren, welche der Oxalurie ihre Aufmerksamkeit bisher zugewandt haben, soll die mit dem Harn in abnorm grosser Menge ausgeschiedene Oxalsäure vorwiegend von unvollkommener Oxydation der Harnsäure herstammen und namentlich bei solchen Individuen anzutreffen sein, welche zu üppig leben und zu viel Fleisch consumiren, eine Theorie, deren Stütze in der Thatsache liegt, dass die ausserhalb des Körpers mit oxydirenden Agentien behandelte Harnsäure neben einigen anderen Substanzen auch Oxalsäure liefert.

Andere Autoren haben dagegen die excessive Einfuhr von Kohlehydraten, insbesondere von Zucker, als ursächliches Moment geltend gemacht und darauf hingewiesen, dass auch der Zucker bei langsamer Oxydation mit Salpetersäure Oxalsäure bilde.

Einer dritten Gruppe von Autoren scheint festzustehen, dass allein schon der übermässige Genuss kohlensäurehaltiger Getränke sowie aller derjenigen vegetabilischen Substanzen, welche bei ihrer Verbrennung reichlich CO_2 bilden, die Oxalsäureausscheidung zu steigern imstande sei.

Arnaldo Cantani [2]), einer der bekanntesten Autoren auf diesem Gebiete, hält es, und damit kommen wir zu einer vierten Theorie, für möglich, dass nicht nur der durch die Nahrung eingeführte Zucker sondern auch der im Organismus selbst erzeugte, vom Stoffwechsel der Albuminate herrührende Zucker bei vielen in Rede kommenden Individuen die Quelle der Oxalurie sei. Mit Rücksicht auf diese unvollkommene Verbrennung resp. anormale Zersetzung des Zuckers, dessen Oxydation statt wie im gesunden Organismus, bis zur Kohlensäure- und Wasserbildung fortzuschreiten, hier auf einer höheren Stufe stehen bleibt, bietet die Genese der Oxalurie eine gewisse Analogie mit einer bestimmten Art des Diabetes mellitus. Eine Bestätigung dieser Ansicht finden wir bei Ralfe [3]) und F. W. Beneke [4]). Nach diesen beiden Autoren besteht ein constantes Abhängigkeitsverhältniss zwischen dem Auftreten reichlicher Mengen von Oxalsäure und einer Hemmung der normalen Oxydationsvorgänge im

---

[1]) Betreffs historischer Angaben über diese, wie ich wohl weiss, von deutschen Klinikern nicht anerkannte Krankheitsform verweise ich auf die Arbeit von Kobert & Küssner (p. 210). Betreffs der Stellung der physiologischen Chemiker dazu sei auf Hoppe-Seyler's physiologische Chemie p. 825 verwiesen. Von der durch Zufuhr oxalathaltiger Nahrung entstehenden Oxalurie sehe ich selbstverständlich hier zunächst ab.

[2]) Arnoldo Cantani, Spezielle Pathologie und Therapie der Stoffwechselkrankheiten, Bd. 2, 1880.

[3]) Ralfe, Ueber Oxalurie. Lyon méd. 1882, Nr. 17, p. 270.

[4]) Beneke, Grundlinien der Pathologie des Stoffwechsels, 1884.

Organismus. Auch Neidert[1]) und Fonlerton[2]) sehen das Auftreten von Oxalsäure als Ausdruck eines verzögerten Umsatzes im Stoffwechsel an. Sowohl Cantani, wie Ralfe und Neidert weisen darauf hin, dass Diabetes häufig gleichzeitig mit Oxalurie besteht, oder auch mit derselben alternirt. Ein wahrhaft classischer Fall von alternirendem Auftreten von Diabetes und von Oxalurie ist von Fürbringer[3]) beschrieben worden. Nach Petteruti[4]) geht sogar Diabetes der Oxalurie stets voraus.

In der Norm besitzt der Organismus des Menschen und überhaupt sämmtlicher Carnivoren, wie bekannt, die Fähigkeit, die dem Körper zugeführten oder beim Stoffwechsel als intermediäre Producte aus Eiweiss, Kohlehydraten oder Fetten entstehenden Säuren durch Ammoniak zu neutralisiren, vorläufig unschädlich zu machen und dann weiter zu verbrennen resp. rasch auszuscheiden. Jedoch hat natürlich diese Fähigkeit ihre Grenzen, und so kann es kommen, dass bei einer excessiven Steigerung der Säureproduction das im Körper vorhandene resp. gebildete Ammoniak nicht mehr ausreicht, um den deletären Einfluss der gebildeten Säuren zu compensiren, und dass in Folge dessen die Zeichen einer Säureintoxication zu Tage treten. Die von Stadelmann[5]) aufgestellte Hypothese, dass das Wesen des Coma diabeticum in einer Säureintoxication des Organismus zu suchen sei, hat daher viel für sich. Es giebt nämlich Fälle von Diabetes mellitus, welche sich durch eine Vermehrung der Ammoniakausscheidung mit dem Urin auszeichnen, und wo in letzterem gleichzeitig eine früher unbekannte Säure vorhanden ist. Stadelmann hat diese Säure als Crotonsäure angesprochen; nach den Untersuchungen von Minkowski[6]) und von Külz handelt es sich jedoch um β-Oxybuttersäure, eine Verbindung, welche sich bei der Destillation leicht in α-Crotonsäure zersetzt. Daneben mögen sich dann auch noch andere Fettsäuren in dem Harn vorfinden. Das Verhältniss zwischen der Säure und Ammoniakausscheidung denkt sich Stadelmann derart, dass die Säure das Primäre ist und die Ammoniakausscheidung veranlasst.

Nun wirkt aber jede Herabsetzung der Blutalcalescenz, gleichgültig ob sie durch eine Säure oder durch andere Processe herbeigeführt worden ist, an sich oxydationshemmend und kann dadurch ihrerseits die Verbrennung z. B. des Blutzuckers hindern und Diabetes bewirken. So kommt es, dass z. B. Blausäure und Cyankalium in Folge ihrer oxydationshemmenden Wirkung nicht selten Glycosurie sowie Auftreten von Milchsäure im Harn veranlassen. Wir dürfen also sagen,

---

[1]) Neidert, Oxalurie und nervöse Zustände. Münchener med. Wochenschr. 1890, p. 34.

[2]) Fonlerton, On the association of oxalate of lime in the urine with haematurie or haemoglobinurie. Lancet Oct. 4, 1890, p. 709.

[3]) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. **16**, p. 499.

[4]) Petteruti, Oxalurie, Berlin 1887; ref. in Virchow-Hirsch's Jahresbericht 1887, p. 202.

[5]) Stadelmann, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **17**, 1883, p. 419.

[6]) Minkowski, Ueber das Vorkommen von Oxybuttersäure im Harn bei Diabetes mellitus. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. **18**, 1894, p. 35. Später hat M. diese Säure auch im Blute nachweisen können. Siehe darüber auch Fr. Kraus, Ueber die Alcalescenz des Blutes bei Krankheiten. Zeitschr. f. Heilk. Bd. **10**, 1889, Heft 2.

dass jede Alcalescenzherabsetzung des Blutes Diabetes veranlassen kann. Eine solche künstliche Alcalescenzherabsetzung des Blutes hat nun H. Meyer[1]) bei Katzen, die mit Milch und Fleisch gefüttert wurden, durch neutrales oxalsaures Natron erzielt. Das Gift wurde subcutan applicirt oder durch die Schlundsonde in den Magen eingeführt. Damit ist der Schlüssel zu dem von Kobert & Küssner sowie von mir beobachteten Diabetes gefunden:

Wir haben durch die Vergiftung der Thiere mit neutr. oxalsaurem Natron eine Alcalescenzherabsetzung des Blutes erzeugt, die sich durch Auftreten von Zucker im Harn äussert. Nebenbei wird wohl auch Milchsäure, die Meyer im Blute fand, im Harn zur Ausscheidung kommen. Es ist klar, dass dieser Oxaldiabetes in noch viel höherem Grade auftreten muss, wenn nicht neutrale Oxalate, sondern saure oder gar freie Säure genommen wird, wie dies bei Selbstmordversuchen gewöhnlich der Fall ist. Selbstverständlich hat die Therapie neben Entfernung des Giftes für Erhöhung der Blutalcalescenz zu sorgen.

III. Ueber die Wirkung des malonsauren Natrons.

Die Frage, die mich weiter interessirte, war folgende: Wenn die Oxalsäure und ihr neutrales Natriumsalz heftige Gifte sind, wie verhält sich dann die Malonsäure, welche sich von der Oxalsäure nur durch die Einschaltung der Methylengruppe unterscheidet.

Aus einer Untersuchung von J. F. Heymans[2]) „über die relative Giftigkeit der Oxal-, Malon-, Bernstein- und Brenzweinsäure, sowie ihrer Natriumsalze“ geht hervor, dass für die Oxalsäure die letale Dosis 1 cg für einen mittleren Frosch von circa 25 g ist; für die Malonsäure 2 cg, die Bernsteinsäure 4,5—5,0 cg, für die Brenzweinsäure 6,0—6,5 cg. Unterhalb dieser angegebenen Dosen schädigen die Säuren die Frösche, tödten sie aber nicht. Das neutrale oxalsaure Natrium ist ebenso sehr giftig; es tödtet einen Frosch bei einer Dosis von 1,25—1,50 cg des Salzes, entsprechend ungefähr 1 cg der freien Säure. Das malonsaure Natrium, dessen freie Säure bei 2 cg anfängt letal zu wirken, tödtet noch nicht bei einer Dosis von 21 cg des Salzes, entsprechend 15 cg der freien Säure. Ein gleiches Abnehmen bemerkt man beim bernsteinsauren und brenzweinsauren Natrium. 3 ccm einer 5%igen Lösung von freier Bernsteinsäure, durch Natriumcarbonat neutralisirt, lassen das Thier weiter leben, obwohl auf diese Weise in den Organismus mehr Molecüle dieser Salze eingeführt worden sind, als sich unter normalen Verhältnissen im Froschorganismus NaCl-Molecüle befinden.

---

[1]) H. Meyer, Studien über die Alcalescenz des Blutes. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 17, 1883, p. 304.

[2]) J. F. Heymans, Archiv für Physiologie, herausgegeben von Emil Du Bois-Reymond, 1889, p. 168.

Aus diesen Experimenten folgt, dass ein gewisser Gegensatz der Wirkung des oxalsauren Natriums und der Salze der 3 höheren homologen Säuren besteht: die Salze nehmen in der Reihe nach oben zu nach Heymans in ihrer Giftigkeit so stark ab, dass ihnen kaum der Begriff eines Giftes noch zukommt.

Heymans experimentirte aber nur an Fröschen. Ich stellte daher wenigstens einen Versuch am Warmblüter an.

Versuch 6. Am 20. II. wurden einem Hunde von 9 kg 25 ccm einer 10%igen Lösung von malonsaurem Natrium in die rechte Vena femoralis injicirt. Es traten keine Vergiftungserscheinungen ein; der Hund fühlte sich wohl, war munter; nach 2 Stunden etwa wurden circa 100 ccm Harn vom Hunde aufgefangen; der Harn enthielt weder Zucker noch Krystalle. Am nächsten Tage wurden dem Hunde 35 ccm derselben Lösung in die linke Vena femoralis injicirt; auch diesmal waren absolut keine Vergiftungssymptome weder sofort noch später wahrzunehmen. Im Ganzen wurden 60 ccm der 10%igen Lösung von malonsaurem Natrium injicirt, d. h. also 6 g der reinen Substanz, entsprechend etwa **0,7 g pro Kilo.**

Der Versuch zeigt, dass das malonsaure Natron sich vom oxalsauren in seinen Wirkungen wesentlich unterscheidet: das oxalsaure Natron ist ein starkes Gift, das malonsaure in erheblicher Dose ganz ungiftig, und zwar selbst bei Einspritzung ins Blut. Die Angaben von Heymans haben also nicht nur für Kaltblüter Gültigkeit sondern auch für Warmblüter. Oxalsäure und Malonsäure enthalten beide je zweimal den Complex CO. OH; da die Oxalsäure überhaupt weiter nichts enthält als dieses Radical zweimal, so kann die Verschiedenheit der Wirkung beider Säuren doch nur darauf beruhen, dass bei der Oxalsäure die beiden CO-Gruppen direct mit einander verbunden und dadurch schwer zerstörbar gemacht sind, während bei der Malonsäure der leicht verbrennliche Atomcomplex CH_2 dazwischen gelagert ist. Falls diese Anschauung richtig ist, so müssen alle Derivate der Oxalsäure, welche den Complex CO—CO enthalten, ebenfalls giftig sein. Wir wollen daher zwei dieser Derivate nachstehend untersuchen.

IV. Ueber die Wirkungen der Salze der Oxalursäure.

Ich gehe zunächst zu den Versuchen mit Oxalursäure über, deren Wirkung bisher pharmakologisch überhaupt noch nicht eingehend untersucht worden ist. Dieselbe hat die Formel:

$$\begin{array}{l} CO - NH - CO - NH_2 \\ | \\ CO - OH \end{array}$$

Sie ist in minimalen Mengen im normalen Harn nachgewiesen worden (Schunck und Neubauer). Ob sie bei Krankheiten vermehrt sein kann, ist nicht untersucht. Sie bildet sich leicht unter Wasseraufnahme aus der Parabansäure z. B. beim gelinden Erwärmen mit Säuren.

$$\underbrace{C_3H_2N_2O_3}_{\text{Parabansäure}} + H_2O = \underbrace{C_3H_4N_2O_4}_{\text{Oxalursäure.}}$$

Sie ist ein weisses, sauer schmeckendes und sauer reagirendes, in H_2O schwer lösliches Krystallpulver; sie zerfällt namentlich unter der Einwirkung von Säuren leicht in Oxalsäure und Harnstoff

$$\underbrace{C_3H_4N_2O_4}_{\text{Oxalursäure}} + H_2O = \underbrace{C_2H_2O_4}_{\text{Oxalsäure}} + \underbrace{CH_4N_2O}_{\text{Harnstoff.}}$$

Mit Basen bildet die Oxalursäure Salze. Die oxalursauren Alcalien sind in H_2O löslich; die übrigen Salze schwer löslich oder unlöslich. Das zugängigste und bequemste der Salze, das oxalursaure Ammonium, mit dem ich meine Versuche anstellte, verdanke ich zum Theil der Liebenswürdigkeit des Herrn Prof. C. Schmidt. Dieses Präparat ist noch von Justus Liebig selbst dargestellt worden und ist prachtvoll. Es bildet seidenglänzende, lange, an den Enden zugespitzte Prismen, die sich zu schönen Doppelbüscheln oder zu mehr oder weniger vollständigen Rosetten anordnen. Es löst sich in kaltem H_2O leichter als die Säure; in heissem H_2O und heissem Alkohol nimmt die Löslichkeit zu.

Versuch 7. Am 15. II. 1891 wurden einer Katze von 3200 g 5 ccm einer Lösung von oxalursaurem Ammon in H_2O, von denen jeder ccm 0,04 g Substanz enthielt, in die rechte Vena jugularis injicirt. Es wurden also im Ganzen 0.2 g oxalursaures Ammon injicirt, d. h. **pro Kilo 0,06 g.** Das Allgemeinbefinden des Thieres wurde durch die Einspritzung nicht alterirt. Der Harn der Katze, welcher am 14. II. aufgefangen worden war und auf Zucker untersucht wurde, reducirte nicht.

Am 16. sowohl wie am 18. II. ergab dagegen die Harnprobe eine grosse Menge Zucker; sowohl die Fehling'sche Lösung wie Wismuth wurden reducirt; auch die Gärungsprobe fiel positiv aus. Das Thier fühlte sich dabei aber munter, nur trank es Milch in grossen Mengen.

Am 18. II. wurde der Harn auf Oxalsäure resp. auf Oxalursäure untersucht: 50 ccm Harn wurden mit HCl versetzt und erwärmt, damit sich die eventuell vorhandene Oxalursäure in Oxalsäure und Harnstoff spalte; darauf wurde eine concentrirte Aetzkalklösung zum Harn überschüssig zugesetzt; es bildete sich ein voluminöser Niederschlag, der offenbar phosphorsaure Salze sowie die eventuell vorhandenen Calciumsalze der präformirten und der entstandenen Oxalsäure, welche bei alcalischer Reaction unlöslich sind, enthielt; dieser Niederschlag wurde abfiltrirt, der Rückstand mit Essigsäure versetzt, um die Phosphate zu lösen, und der nachgebliebene Theil des Rückstandes mit H_2O abgespült und über Nacht stehen gelassen. Der Bodensatz wird auf oxalsaure Salze mikroskopisch untersucht; es ergeben sich in demselben jedoch keine Krystalle von Calciumoxalat.

Am 22. II. wurde der Harn wieder auf Zucker untersucht; es war jetzt jedoch kein Zucker mehr vorhanden.

Am 9. III. wurden demselben Thiere 21 ccm einer 1%igen Lösung von oxalursaurem Ammon in die linke Vena jugularis injicirt, d. h. im Ganzen 0,21 g reines oxalursaures Ammon und **pro Kilo 0,07 g.**

Am nächsten Tage schon trat starker Diabetes ein und dauerte 3 Tage ungeschwächt an. Erst am 4., 5. und 6. wurde er allmählig schwächer und schwand am 7. Tage gänzlich.

Am 3. IV. wurde der Harn nochmals untersucht; er reducirte nicht; nun wurden der Katze am 3. IV. 1,0 g oxalursaures Ammon, in Milch verrührt, mittelst Schlundsonde eingeführt, d. h. **pro Kilo 0,31 g.**

Am 4. IV. wieder 1,0 g in derselben Weise
„ 5. „ „ 1,0 „ „ „ „ } unter Milch per os.

Täglich wurde der Harn untersucht und ergab stets starke Reduction.

Auch am 8. IV. wurde der Harn auf Zucker untersucht und ergab noch immer einen deutlichen Ausschlag: quantitativ befand sich darin noch 0,8 % Zucker, und zwar gärungsfähiger.

Dieser Versuch ist von erheblichem Interesse, denn er zeigt uns, dass das oxalursaure Ammon in Dosen von 0,06—0,07 g pro Kilo Körpergewicht von der Vene aus und in Dosen von 0,31 g pro Kilo vom Magen aus, ohne irgend welche sonstigen Störungen zu machen, bei Katzen wirkliche Glycosurie hervorruft, die länger als drei Tage anhält. Bei Anwendung derselben Dosen von Phloridzin ist der auftretende Diabetes weniger extensiv. Die oxalursauren Salze übertreffen also an Extensität der Wirkung das Phloridzin.

Unsere Voraussetzung, dass die oxalursauren Salze, da sie die CO—CO-Gruppe enthalten, wirksam sein müssten, hat sich also bewahrheitet. Ich kann die Vermuthung nicht unterdrücken, dass es vielleicht Fälle von Diabetes bei Menschen giebt, welche auf Vorhandensein von oxalursauren Salzen im Blute beruhen; jedenfalls möchte ich durch diese Zeilen die Diabetesspecialisten veranlassen, auf das Vorkommen dieser halbvergessenen Substanz im Harn etwas mehr zu achten, als dies bisher der Fall gewesen zu sein scheint.

Gerade die Extensität des Oxalurdiabetes legte die Möglichkeit nahe, die Wirkung antidiabetischer Mittel zu erproben. Unter diesen nimmt das Syzygium-Extract jetzt die erste Stelle ein. Ich will daher auf dasselbe etwas näher eingehen.

Syzygium Jambolanum ist ein Baum aus der Gruppe der Eugenoideae (Familie der Myrtaceae) und wächst in heissen Gegenden Amerikas, Ostindiens und Ostasiens. In Ostindien ist er unter dem Namen Djüat oder Djüet bekannt; in Java unter dem Namen Djamalang. Die Früchte desselben sind der Form und dem Geschmack nach unseren Aepfeln ähnlich. Die getrockneten Samen sind erbsengross, dunkelbraun und krümeln leicht.

Im Jahre 1883 erschien ein Artikel von B. B. Lyons[1]), in welchem unser Baum mit dem Namen Jambu Assu bezeichnet wird. Diese Arbeit enthält 7 Abbildungen und giebt nicht nur eine pharmakognostische Analyse der Pflanze, sondern auch eine chemische, welche aus dem Laboratorium von Parke, Davis & Comp. stammt. Der Inhalt der Arbeit ist kurz folgender.

Unter dem Namen Jambu Assu benutzt man in Brasilien die sämmtlichen Theile einer wahrscheinlich strauchartigen Pflanze, die nach Lyons fälschlich als zu den Piperaceae gehörig bezeichnet wird. Das Mittel wird als Stimulans und Abortivum gerühmt. Es liessen sich darin 4 Körper nachweisen: 1. Eine krystallisirbare neutrale Substanz, erhalten durch Extraction mit Petroleumbenzin. Sie ist in kochendem Wasser schwer löslich, leicht dagegen in Alkohol und Chloroform. 2. Ein bitter schmeckendes Alkaloid, dem Lyons jedoch eine medicinische Bedeutung nicht zuschreibt. 3. Eine Säure, welche mit Harnsäure Aehnlichkeit haben soll. 4. Ein Oelharz von brennendem Geschmack, welches die Wirkung der Droge ausmachen soll und in Alkohol, Aether und Chloroform leicht löslich ist.

Ein weiterer orientirender Artikel über Syzygium Jambolanum findet sich in Geissler-Möller's Real-Encyklopädie der gesammten Pharmacie[2]). Nach ihm kommen die Früchte dieser Droge unter dem Namen Jambul auch als Jamun, Navel oder Kalajam in den Handel. Die Samen enthalten nach Elborne[3]) 0,3 % Harz, eine Spur ätherisches Oel, 1,6 % Gerbsäure, 1,2 % Albumin, 2,7 % lösliche Extractivstoffe. Holfert[4]) gab an, die Droge stamme von Jambolifera pedunculata W., die zu noch einer anderen Pflanzenclasse

---

[1]) Lyons, Therapeutic Gazette Bd. 7, 1883, p. 449; ref. in Zeitschr. d. österr. Apoth.-Ver. 1884, Nr. 8.

[2]) Geissler-Möller, Bd. 9, 1890, p. 575.

[3]) Elborne, Pharm. Journ. Transact. 1888, p. 921.

[4]) Holfert, Pharm. Centralhalle 1889.

gehören. Wender[1]) wies dagegen nach, dass die Früchte unbedingt von Syzygium Jambolanum stammen. Die erste genaue Beschreibung der Rinde findet sich in Möller's Anatomie der Baumrinden (1882).

Bamatvola[2]) hat im Jahre 1883 als erster die Samen unserer Droge als ein brauchbares Mittel gegen Diabetes mellitus in Dosen von 0,3 g vierstündlich erkannt. In 3 Fällen sah er eine entschiedene Besserung eintreten. Seit dieser Zeit sind namentlich von amerikanischen und englischen Autoren Fälle von Diabetus mellitus veröffentlicht, die durch das Syzygium Jambolanum günstig beeinflusst wurden. So hat Clacius[3]) bei 3 Patienten Besserung durch dieses Mittel erzielt. Claudwell[4]) hat 4 Fälle von Besserung verzeichnet. Kindsburg[5]) hat einen Fall von Diabetes mellitus veröffentlicht, der unter dem Einfluss dieses Mittels völlig genas. Robert Saundby[6]) hat gefunden, dass das Syzygium Jambolanum in Dosen von 0,3 g vierstündlich in der That bei einigen Fällen von Diabetes brauchbar war, aber nicht bei allen, denn von 8 Patienten hatten sich 3 gebessert, aber 5 verschlechtert. E. H. Fenwick theilte in der Lancet vom 8. October 1887 mit, dass bei Diabetes insipidus die Droge werthlos ist, bei Diabetes mellitus dagegen recht brauchbar, namentlich bei sloughing wounds, indem die Wunden unter Schwinden des Diabetes heilen. W. H. Morse[7]) berichtet im Maryland Medical Journal, dass er das Pulver der Rinde und den Samen in Dosen von 3mal täglich 0,3 g angewandt hat. Das Mittel reize die vasomotorischen und Reflexfunctionen des Rückenmarks, steigere den Blutdruck und begünstige die Nierencirculation. Bisweilen mache es Nausea. Bei Diabetes vermindere es das spec. Gewicht und die Menge des Harns durch Beseitigung des Zuckers. Im December 1888 veröffentlichte Georg Mahomed im Practitioner einen Fall, in dem ein Diabetes binnen einer Woche durch unser Mittel zum Verschwinden gebracht wurde. Beim Aussetzen des Mittels trat der Zucker wieder auf, um durch das Mittel wieder von Neuem zum Verschwinden gebracht zu werden. Ebenso günstige Resultate mit diesem Mittel berichteten Bernhard Schuchardt[8]) und Quirini[9]). Auch aus den Untersuchungen von Th. Wetzke[10]) und Vordermann[11]) geht hervor, dass der Gebrauch dieses Mittels bei Diabetes den Zuckergehalt im Harn herabzudrücken und oftmals zum Verschwinden zu bringen vermag. Das Mittel wurde von Patienten gut vertragen, begünstigte sogar das Allgemeinbefinden und hob den Kräftezustand. Auch Lewaschew[12]) und Rosenblatt[13]) haben bei Diabetes-Kranken das Mittel mit grossem Erfolge angewandt.

Die Misserfolge von Jawein[14]) und von Fichtner[15]) mit diesem Mittel sind wohl darauf zu beziehen, dass die Aetiologie und das Wesen des Diabetes mellitus nicht in allen Fällen einheitlich ist, oder auch darauf, dass das Mittel häufig gefälscht in den Handel kommt.

Der Einzige, welcher das Mittel an Thieren studirte, ist C. Gräser[16]), welcher an Hunden den Phloridzindiabetes damit zu fast völligem Schwund brachte.

Es lag nahe, Gräser's Versuche an der Katze von Versuch 7 zu wiederholen. Ich benutze ein von Kühn in London aus wirklich

---

[1]) Wender, Zeitschr. d. österr. Apoth.-Ver. 1890.
[2]) Bamatvola, Medical Reporter, London 1883.
[3]) Clacius, Med. Journal und Examiner, Chicago 1885.
[4]) Claudwell, Medical Age Bd. **4**, 25. Mai 1886.
[5]) Kindsburg, The British Medical Journal, März 1887.
[6]) Saundby, Lancet, October 1887.
[7]) Morse, Therapeutic Gazette Bd. **11**, 1887, p. 830. (Nur Referat.)
[8]) Schuchardt, Correspondenzbl. f. d. allg. ärztl. Verein von Thüringen 1888, Nr. 11.
[9]) Quirini, Pharm. Post 1888.
[10]) Wetzke, Chemiker-Zeitung 1889, Nr. 101, p. 1671.
[11]) Vordermann, Wojenno-medizinsky Journal 1889, Juli. Russisch.
[12]) Lewaschew, Berliner klin. Wochenschr. 1891, Nr. 8.
[13]) Rosenblatt, Wratsch 1890, Nr. 45, p. 1018. Russisch.
[14]) Jawein, Wratsch 1889, Nr. 47, p. 1029. Russisch.
[15]) Fichtner, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. **45**, 1889, p. 112.
[16]) Gräser, Centralbl. f. klin. Med. 1889, Nr. 28.

echter Droge (allen Theilen der Pflanze) dargestelltes fast trocknes Extract.

Versuch 7; Fortsetzung. Am 8. IV. hatte die Untersuchung des Harns bei der Katze 0,8 % Zucker ergeben. An demselben Tage wurden der Katze 5 g Extr. Syzygii Jambolani verabfolgt. Das Mittel, eine schwarze Masse darstellend, wurde, mit H_2O verrührt, vermittelst der Schlundsonde eingeführt.

Am 9. IV. ergab die Untersuchung des Harns nur 0,12 % Zucker.

Es war also der Zuckergehalt des Harns im Verlauf eines Tages bei Einführung von Syzygium Jambolanum von 0,8 % auf 0,1 % herunter gegangen. Ohne das Mittel wäre die Abnahme viel geringer gewesen.

Darauf wurde der Katze am 9. IV. Abends wieder oxalursaures Ammon gegeben und zwar 2,0 g, aber kein Extract.

Am 10. IV. ergab die Untersuchung des Harnes 1,5 % Zucker. Jetzt wurden der Katze (am 10. IV. Abends) wieder 5 g Extr. Syzygii Jambolani in derselben Weise verabfolgt und am 11. IV. der Harn auf Zucker untersucht; es war weder in der Portion Harn vom Vormittag noch in der vom Nachmittag Zucker quantitativ nachzuweisen.

Hier war unter dem Einfluss des Gegenmittels der Zuckergehalt von 1,5 % auf 0 im Verlauf eines einzigen Tages herabgegangen, was ohne das Mittel undenkbar ist.

Am 12. IV. bekam die Katze wieder 2 g oxalursaures Ammon, und der Procentgehalt des Zuckers am 13. IV. war 1,6 %. Es wurde diesmal kein Syzygium Jambolanum verabfolgt, und der am 14. IV. auf Zucker untersuchte Harn ergab 1,54 % Zucker.

Ohne das Gegenmittel war der Zuckergehalt im Verlaufe eines Tages nur um 0,06 % heruntergegangen, mit Hülfe des Mittels aber um 1,5 %. Dieser Versuch scheint mir die Berechtigung zu geben, das Syzygium-Extract den Collegen in der Praxis angelegentlichst bei Diabetes zu empfehlen: Wie es gegen den Phloridzin- und gegen den Oxalurdiabetes hilft, so wird es auch gegen viele Formen von Diabetes beim Menschen sich nützlich erweisen. Auch die reichhaltige oben angeführte Casuistik spricht ja dafür.

Am 15. IV. wurde der Harn der obigen Katze qualitativ auf Zucker untersucht und er ergab noch einen deutlichen Diabetes.

Am 17. IV. fand sich auch Zucker, jedoch viel weniger.

Am 19. IV. war der Zucker fast ganz verschwunden.

Vom 20. IV. ab wird die Katze mit relativ grossen Mengen oxalursauren Ammons gefüttert, um eventuell eine pathologische Veränderung oder schwerere Intoxicationserscheinungen zu erzielen. — Während der ganzen Zeit des Versuches war die Nahrung eine möglichst gleichmässige. Sie bekam vom 20. IV. bis zum 1. V. täglich 1,0 g oxalursaures Ammon; aber es traten ausser dem Diabetes keine krankhaften Erscheinungen auf. Am 8. V. war der Diabetes wieder geschwunden. Jetzt wurde die Katze getödtet.

Der Sectionsbefund fiel negativ aus. Die Nieren waren normal. Das Gewicht der Katze hatte um 200 g abgenommen.

Versuch 8. Kaninchen von 2500 g bekam am 23. III. 0,3 g oxalursaures Ammon in die rechte Vena jugularis gespritzt, blieb aber scheinbar ganz normal. Am folgenden Tage reducirte der aufgefangene Harn stark, und es konnte Zucker qualitativ mit Kupfer und Wismuth nachgewiesen werden. Die Gärungsprobe fiel ebenfalls positiv aus.

Am 28. III. war keine Spur von Zucker im Harn mehr nachzuweisen. Am 5. V. starb das Kaninchen ohne wahrnehmbare Ursache.

Der Sectionsbefund war völlig negativ. Keine sichtbaren Veränderungen der Nieren.

Diese beiden Versuche zeigen, dass das oxalursaure Ammon bei Katzen und Kaninchen einen 4—7 Tage anhaltenden Diabetes hervorruft, während andere Vergiftungserscheinungen dabei zunächst ganz zu fehlen pflegen. Ganz dasselbe gilt bekanntlich auch vom Phloridzin: auch dieses macht meist keine sonstigen Störungen. Bei beiden ist also die Glycosurie eine Primärwirkung, welche nicht etwa durch schwere vasomotorische Störungen bedingt ist, sondern die als eine genuine Stoffwechselalteration aufgefasst werden muss.

V. Ueber die physiologischen Wirkungen des Oxamids.

Auf dem Congress für innere Medicin zu Berlin im Jahre 1889 haben W. Ebstein und A. Nicolaier überaus interessante Mittheilungen über die experimentelle Erzeugung von Harnsteinen durch Oxamid gemacht. Da bis zum Januar 1891 auf diese Publication hin keine eingehendere Arbeit im Druck erschienen war, entschloss ich mich auf Rath Prof. Kobert's, ebenfalls Untersuchungen mit Oxamid anzustellen, da ich von dieser Substanz von vornherein anzunehmen geneigt war, dass sie ebenfalls Glycosurie machen werde, wofern sie überhaupt resorbirt wird. Erst als ich mit meinen Versuchen bereits fertig war, erschien im Verlage von Bergmann in Wiesbaden, von obengenannten Autoren eine Monographie „Ueber die experimentelle Erzeugung von Harnsteinen". Ich musste daher leider die ausführliche Arbeit obiger Autoren bei meinen Versuchen unberücksichtigt lassen, was aber insofern ohne Schaden geschehen konnte, da diese beiden Autoren den Oxamiddiabetes, auf welchen es mir ankam, nicht berücksichtigt haben.

Das chemisch reine Oxamid, welches ich bei meinen Versuchen benutzte, war von Merck bezogen und stellt ein geruch- und geschmackloses weisses Pulver dar von krystallinischer Beschaffenheit. Das Oxamid hat die Formel $\begin{matrix} CO.NH_2 \\ | \\ CO.NH_2 \end{matrix} = C_2H_4N_2O_2$ und ist erst in 10000 Theilen kalten Wassers löslich; in heissem ist es etwas löslicher, in Säuren unlöslich. Man sollte daher meinen, es werde überhaupt nicht resorbirt; indessen haben bereits Kobert und Küssner 1878 bewiesen, dass es nicht nur resorbirt wird, sondern dass es auch Giftwirkungen entfaltet.

Versuch 9. Einer Hündin von 6300 g werden am 7. II. 1891 2,0 g Oxamid in Milch fein verrührt mittelst Schlundsonde in den Magen applicirt, nachdem vorher die völlige Gesundheit des Thieres und namentlich das Fehlen von Zucker im Harn constatirt worden war.

Am 8. II. 1 g in derselben Weise
„ 11. „ 1 „ „ „ „
„ 12. „ 1 „ „ „ „
„ 14. „ 1 „ „ „ „
„ 15. „ 1 „ „ „ „
„ 16. „ 1 „ „ „ „

Das Thier blieb bei dieser Fütterung durchaus normal.

Am 17. II. wurden circa 50 ccm Harn aufgefangen; derselbe war von strohgelber Farbe, nicht concentrirt, von schwach saurer Reaction. Die chemische Untersuchung ergab sowohl mit Fehling'scher Lösung als auch mit Wismuth beträchtliche Mengen einer reducirenden Substanz.

Am 18. II. wurde noch eine Portion Harn aufgefangen und die Gärungsprobe angestellt; auch letztere fiel positiv aus.

In der Nacht vom 18. auf den 19. II. gebar die Hündin zwei todte Föten; bei einem derselben zeigten sich auffällige Veränderungen in der Leber, indem etwa acht Stellen derselben, alle am Rande der Leber gelegen, weisslich verfärbt sind und wie kalkig infarcirt aussehen. Von den vier Nieren der Föten zeigten zwei auf dem Schnitt gelbliche Flecken. Die mikroskopische Untersuchung dieser Nieren ergab ausgedehnte Blutungen in das Nierenparenchym, Zerreissungen der Gefässe, Zerstörung einzelner Harnkanälchen; das Lumen anderer wieder war von abgestossenen Epithelzellen erfüllt. Oxamidkrystalle liessen sich nirgends nachweisen.

Am 4. III. wird der Harn des Mutterthieres auf Zucker untersucht; der Harn reducirt die Fehling'sche Lösung nicht mehr; ebenso ergiebt die Wismuthprobe ein negatives Resultat.

Am 28. III. wurden der Hündin wiederum 2,0 g Oxamid per os mittelst Schlundsonde eingeführt.

Am 30. III. in gleicher Weise 1,0 g. Allgemeinbefinden gut.

Am 1. IV. wird der sehr spärliche Harn der Hündin aufgefangen; in demselben fanden sich Oxamidkörnchen, schon makroskopisch wahrnehmbar; mikroskopisch waren darin Epithelien und rothe Blutkörperchen wahrnehmbar.

Am 2. IV. 1,0 g. Die Hündin lässt keinen Harn.
„ 4. „ 1,0 g. Allgemeinbefinden noch gut.

In der Nacht zum 5. IV. stirbt die Hündin. Section: Ausgesprochenes Lungenödem, wahrscheinlich bedingt durch die letzte ungeschickt ausgeführte Injection. Die leere Blase und die Ureteren sind frei von Steinen; dagegen die Nieren deutlich vergrössert; die Papillen geschwollen, hellgelb verfärbt; an der Spitze der Papille die verstopften Harnkanälchen als gelbe Punkte deutlich wahrnehmbar. Linkerseits ist die Oxamidinfarcirung der Papillenspitze deutlicher ausgesprochen als rechts. Auf dem Schnitt bieten beide Nieren eine deutlich gelbe radiäre Zeichnung, durch welche die verstopften Harnkanälchen deutlich zu sehen sind. Diese Zeichnung ist fast bis in die Rindensubstanz makroskopisch zu verfolgen. Das Nierenbecken rechterseits stark erweitert und mit 5—6 linsengrossen, hellgelben Maulbeersteinen ausgefüllt. In den Harnleitern und in der Blase wurden Concremente nicht gefunden. Die Schleimhaut dieser Harnwege ist blass. Die übrigen Organe weisen keine pathologischen Veränderungen auf. Das Gewicht des Thieres hatte um 400 g abgenommen.

Im Ganzen hatte die Hündin vom 7. II. bis zum 5. IV. 13 g Oxamid erhalten, d. h. **2,0 g pro Kilo** Körpergewicht.

Versuch 10. Eine Katze von 2600 g erhält am 20. II. 1,0 g Oxamid in Milch verrührt mittelst Schlundsonde.

Am 22. II. 1,0 g in derselben Weise. Allgemeinbefinden noch normal.

Am 23. II. wurden 12 ccm Harn aufgefangen; derselbe reducirte sowohl Fehling'sche Lösung wie Wismuth, während der Harn vor der Fütterung nicht reducirt hatte.

Am 23. II. fühlt die Katze sich matt, liegt apathisch da und frisst nichts.

Am 25. II. stirbt sie unbeobachtet.

Section: Im linken Ureter 3—4 kleine Steinchen zu bemerken, die sich auf Druck auf die Blase am Ureter hin und her bewegten. Linkerseits war der Ureter durch zwei Steine von hellgelber Farbe, welche vollständig das Lumen des Ureter ausfüllten, verstopft; sie waren 1 cm lang und 2 mm breit. Eine Erweiterung des Ureters war nicht nachgewiesen, dagegen war das linke Nierenbecken stark erweitert; die Schleimhaut desselben grauweiss, geschwollen. Die ganze

Niere bot das Bild der Hydronephrose dar. Auf der Schnittfläche makroskopisch nur einzelne weisse Körnchen zwischen Rinde und Mark nachzuweisen. Die Papillen beider Nieren frei von Oxamid. Die Blase leer, die Schleimhaut unverändert. An den sonstigen Organen keine pathologischen Veränderungen. — Die Katze hatte 100 g von ihrem Gewicht verloren.

Vom 20. bis zum 25. II. hatte die Katze nur 2 g Oxamid erhalten, d. h. **0,77 g pro Kilo** Körpergewicht.

Versuch II. Eine Katze von 2500 g, schwanger, erhält am 21. II. 1,0 g Oxamid in Milch verrührt mittelst Schlundsonde. Harn ist zuckerfrei.

Am 23. II. 1,0 g in derselben Weise.
„ 25. „ 1,0 „ „ „ „ } Allgemeinbefinden ungeändert.

Abends erfolgte ein Abort von 6 todten Föten.

Am 29. II. erhielt die Katze 1,0 g Oxamid.

Am 1. III. wurde der Harn auf Zucker untersucht; er reducirte stark; auch die Gärungsprobe liefert ein positives Ergebniss.

Am 4. II. 1,0 g Oxamid.
„ 6. „ 1,0 „ „ } Thier etwas träger als vorher.

Am 7. II. liegt die Katze apathisch da; frisst nichts, lässt keinen Harn.

Am 8. und 9. II. Status idem. Thier sehr apathisch.

Am 10. II. liegt die Katze vollständig bewegungslos da und reagirt nicht auf Reize.

In der Nacht auf den 11. II. erfolgt der Tod.

Section: Veränderungen nur an den Harnorganen. Beide Nieren stark vergrössert. Die Nierenbecken stark von Flüssigkeit ausgedehnt; das rechte enthält einige hanfkorngrosse Concremente. In beiden Ureteren einzelne gelbliche, das Lumen ausfüllende Concremente von Linsengrösse in die Schleimhaut eingeklemmt. Die zwischen den eingeklemmten Concrementen liegenden Theile des Ureters durch Flüssigkeit ausgedehnt. Die Schleimhaut der Blase unverändert mit einigen linsengrossen Oxamidconcrementen bedeckt. An den Papillen der Nieren die analogen Veränderungen wie im Versuch 9.

Die Katze hatte vom 2. II. bis zum 11. III. 6 g Oxamid erhalten, d. h. **2,4 g pro Kilo** Körpergewicht.

Versuch 12. Einer Katze von 2800 g, deren Harn zuckerfrei war, wurde am 8. II. 1,0 g Oxamid mit Milch verrührt mittelst Schlundsonde eingeführt.

Am 11. II. 1,0 g in derselben Weise.
„ 12. „ 1,0 „ „ „ „
„ 14. „ 1,0 „ „ „ „ } Allgemeinbefinden normal.

Der Harn wurde aufgefangen und wies mikroskopisch keine Oxamidconcremente sowie abgestossene Epithelien auf. Alle drei Zuckerproben (Fehling, Wismuth und Gärung) ergaben positive Resultate. Das Befinden der Katze blieb während der Zeit gut; die Harnmenge nahm allmählig ab, die Wasseraufnahme beträchtlich zu.

Am 15. II. wieder 1,0 g.

Am 16. II. wurde wieder der Harn aufgefangen und nach der Neubauerschen Methode [1]) auf oxalsauren Kalk untersucht; es fand sich aber keiner.

Am 18., 20. und 24. II. bekam die Katze je 1,0 g Oxamid.

Am 4., 7. und 10. III. zu je 2,0 g Oxamid. Der Harn wurde am 11. III. quantitativ untersucht und ergab 1 % Zucker.

Darauf wurden die Fütterungen bis zum 3. IV. eingestellt.

Am 2. und 3. IV. wies der Harn keinen Zucker auf; die Wasseraufnahme nahm allmählig ab. Die Harnentleerung blieb ungestört.

Am 3. IV. erhielt die Katze wieder 1,0 g Oxamid.
„ 4. „ 1,0 g.
„ 5. „ 1,0 g.

Am 6. IV. wurde der spärliche Harn wieder auf Zucker untersucht: er reducirte sowohl Fehling'sche Lösung wie Wismuth.

Am 8. IV. 1,0 g Oxamid.
„ 10. „ 1,0 „ „

---

[1]) Neubauer und Vogel, Anleitung zur qualitativen und quantitativen Analyse des Harns, 7. Aufl., 1889, p. 131 u. 252.

Am 12. IV. lag die Katze apathisch da, frass nichts und liess nur wenige Tropfen Harn.

Am 13. IV. konnte sie vor Schwäche nicht gehen, blieb in derselben Lage liegen, war sichtbar abgemagert und trank die ihr vorgesetzte Milch nicht.

In der Nacht auf den 14. IV. starb sie.

Section: Gewicht nur noch 1700 g. Mit Ausnahme der Harnorgane zeigt kein Organ einen abnormen Befund. Beide Nieren gross und zeigen nach Abziehen der Kapsel eine etwas unebene Oberfläche, welche durch das Hervorragen einzelner gelber, inselförmiger Stellen bedingt werden. Auf dem Durchschnitt zeigen beide Nieren starke Vergrösserung der Papillen; dieselben sind fast vollständig mit gelbgefärbtem Oxamid durchsetzt; die radiale Zeichnung der Harnkanälchen ist an der Spitze am deutlichsten ausgeprägt und verschwindet allmählig in der Richtung zur Rindenschicht, welche roth gefärbt erscheint, während die Markschicht blass ist. An der Grenze dieser beiden Schichten findet sich eine Zone dichtstehender, gelber Punkte, welche an vielen Stellen zu einem breiten Streifen zusammenschmelzen und lebhaft an die von Kobert und Küssner gefundene Zone der Oxalsäureniere erinnern. Die Blase leer; an derselben und an beiden Ureteren nichts Abnormes nachweisbar.

Vom 8. II. bis zum 14. IV. hatte die Katze 19 g Oxamid erhalten, d. h. **6,8 g pro Kilo** Anfangsgewicht.

Versuch 13. Eine trächtige Katze von 3500 g erhält am 8. III. 1,0 g Oxamid mit Milch verrührt per os.

Am 9. III. 2,0 g.

In der Nacht auf den 11. III. erfolgt ein Abort von sechs todten Föten. Die ringförmige Placenta bot auf der kindlichen Seite zahreiche gelbliche Körnchen von Oxamidconcrementen. Auch im Fruchtwasser waren solche in grosser Menge vorhanden. Bei den Föten wurden die Nieren exstirpirt und zeigten auf der Schnittfläche einzelne gelbe Krümchen im Nierenbecken, die genau wie Oxamid aussahen, aber nicht chemisch weiter untersucht wurden.

Die mikroskopische Untersuchung der fötalen Nieren ergab auf der Schnittfläche zahlreiche Blutextravasate, die augenscheinlich aus zerrissenen Gefässen herstammen. Auch hier waren einzelne Harnkanälchen mit abgestossenen Epithelien und Blut gefüllt. Von Oxamidkrystallen war nirgends etwas zu bemerken. Die Harnblasen sämmtlicher Föten wurden eröffnet und die etwa 20 Tropfen betragende Harnmenge mit Fehling'scher Lösung behandelt, welche aber nicht reducirt wurde.

Der Harn der Katze vom 12. III. reducirte Fehling'sche Lösung und Wismuth stark, während der Harn der Katze vor der Fütterung am 7. III. diese Reduction nicht aufwies.

Am 18. III. reducirte der Harn der Katze, welche wieder völlig normal erschien, nicht mehr. Sie erhielt daher wiederum 1,0 g Oxamid.

Am 21. III. 1,0 Oxamid.
„ 31. „ 1,0 „
„ 1. IV. reducirte der Harn wieder deutlich.
„ 2. „ erhielt die Katze 1,0 g Oxamid.
„ 5. „ „ „ „ 1,0 „ „ } Thier weder träge noch
„ 7. „ „ „ „ 1,0 „ „ } appetitlos oder sonstwie
„ 11. „ „ „ „ 1,0 „ „ } unwohl.
„ 17. „ „ „ „ 1,0 „ „ }

Am 20. IV. starb sie, nachdem sie vom 18. IV. ab einen krankhaften Eindruck gemacht, keinen Harn mehr gelassen und keine Nahrung zu sich genommen hatte.

Section: Gewicht nur noch 2500 g. Nur die Harnorgane zeigen anatomische Veränderungen. Beide Nieren, namentlich die rechte, sind deutlich vergrössert; die linke zeigt eine pralle Consistenz, während die rechte eine mehr fluctuirende Beschaffenheit hat (leichte Hydronephrose). Das rechte Nierenbecken ist erweitert; desgleichen zeigt der obere Theil des rechten Harnleiters eine starke Dilatation in einer Ausdehnung von etwa 1 cm nach unten, dieselbe bricht plötzlich scharf ab. Die Wandungen des Ureters sind an der erweiterten Stelle stark verdünnt und prall mit Flüssigkeit gefüllt: unterhalb der erweiterten Stelle enthält der Harnleiter ein sein Lumen völlig ausfüllendes, etwa hanfkorngrosses Concrement. Beim Durchschneiden der rechten Niere entleert

sich mit kleinen Concrementen eine geringe Menge gelblicher Flüssigkeit. Die Schleimhaut des rechten Nierenbeckens ist von blassgrauer Farbe mit einigen linsengrossen Concrementen bedeckt; die Marksubstanz der Niere ist stark ausgebuchtet, abgeplattet und verschmälert. Die gelben Pünktchen auf der Schnittfläche der rechten Niere liegen, wie bei der Oxalsäureniere, vornehmlich an der Grenzschicht. — Der linke Harnleiter ist nicht erweitert; dagegen ist das Nierenbecken auch hier erweitert, und es findet sich in demselben ein gelbes, etwa gerstenkorngrosses Concrement, welches in die Schleimhaut eingekeilt ist und die obere Mündung des Harnleiters verstopft. Das Nierenbecken ist mit gelblicher Flüssigkeit erfüllt. — Die Blase ist leer und nicht pathologisch verändert.

Im Ganzen hatte die Katze vom 8. III. bis zum 21. IV. 11 g erhalten, d. h. **3,1 g pro Kilo** Anfangsgewicht.

Der Abort erfolgte, nachdem das Thier 3mal je 1 g bekommen hatte.

Versuch 14. Eine Taube von 320 g erhielt vom 28. II. bis zum 17. III. 17 g Oxamid in Dosen von je 0,5 g in Pillenform. Sie zeigte während der ganzen Zeit keine krankhaften Erscheinungen. Sie wurde am 7. III. bei bestem Wohlsein geschlachtet.

Section: keine Abscheidung von Oxamid in den Nieren oder Harnwegen; auch die anderen Organe ohne pathologische Veränderungen.

Aus den vorstehenden Versuchen sind wir berechtigt, folgende Schlüsse zu ziehen.

1. In ganz kleinen einmaligen Dosen ist das Oxamid unwirksam. In etwas grösseren und namentlich bei wiederholter Darreichung rief es bei Katzen und Hunden eine vorübergehende Glykosurie hervor. Der Zucker ist vergärbar.

2. Ausser den Harnorganen und dem Uterus waren bei den genannten Thieren bei der Oxamidvergiftung keine anderen Organe pathologisch verändert.

3. Es kam bei den Thieren immer zur Ablagerung des Oxamids zunächst in den Nieren; diese Ablagerung war am deutlichsten an der Papille ausgeprägt; von der Spitze derselben liessen sich die verstopften Harnkanälchen in die Marksubstanz als gelbe Streifen verfolgen, auch fand sich mehrmals eine Zone von Oxamidconcrementen zwischen Rinde und Mark eingelagert.

4. Weiter traten bei Fütterung mit Oxamid auch im Nierenbecken, in den Ureteren und in der Blase schon makroskopisch sichtbare Oxamidconcremente auf.

5. In fast allen Fällen war eine Erweiterung des Nierenbeckens vorhanden, die meistens auf einer völligen Verlegung der Ureteren durch Oxamidsteine beruhte.

6. Was die Form dieser Concremente anbetrifft, so halten dieselben im Nierenbecken in den meisten Fällen eine Maulbeerform, mit deutlich ausgesprochener warziger Oberfläche; ebensolche Concremente waren auch im Harnleiter nachweisbar; in einem Falle waren auch Concremente vorhanden, die cylinderförmige Form darboten und einen ausgesprochenen Abguss des Ureters darstellten mit glatter Oberfläche. Die Farbe der Concremente war in allen Fällen hellgelb mit einem leichten Stich ins Grünliche, während das zur Fütterung benutzte Oxamid eine weisse Farbe besass. Was die chemische Zusammensetzung der Concremente betrifft, so bestanden dieselben aus reinem Oxamid, denn sie blieben unverändert, wenn sie in verdünnte Salzsäure gelegt und sogar darin gekocht wurden.

7. Bei länger andauernder Fütterung mit Oxamid stellte sich bei den Thieren in Folge der Concrementbildung Anurie ein.

8. Schon 3malige Dosen von je 1 g riefen bei schwangeren Thieren Abort hervor, unter Abtödtung der Föten; in den Nieren der letzteren fanden sich sicher nachweisbare schwere Veränderungen, namentlich Blutaustritte. Der Uebergang des Oxamids in den kindlichen Kreislauf ist damit dargethan.

9. Bei der Taube wurden entsprechend den Versuchen mit Natriumoxalat trotz der grossen Mengen von verabfolgtem Oxamid keine krankhaften Erscheinungen während des Lebens beobachtet und bei der Section keine Oxamidablagerungen in den Nieren gefunden.

Kobert und Küssner schlossen aus ihren Versuchen, dass Oxamid, da es unzweifelhaft giftig wirkte, im Körper, wenn nicht ganz, so doch zum Theil in eine lösliche Verbindung, also wohl in Oxalsäure langsam übergehe und so im Stande sei, eine chronische Oxalsäurevergiftung hervorzurufen. Wenn nun auch echte chronische Oxalsäurevergiftung durch Oxamid nicht auftritt, so ist doch das Vergiftungsbild bei Oxamidfütterung der durch oxalsaure, nicht ätzende Salze hervorrufbaren chronischen Vergiftung recht ähnlich; beide rufen vorübergehende Glykosurie und makroskopisch wahrnehmbare Veränderungen in den Nieren und Harnwegen hervor, nur ist die Neigung zur Concrementbildung beim Oxamid noch viel stärker als bei den Oxalaten. Das Räthsel, in welcher Weise das ganz unlösliche Oxamid gelöst wird, ist nach wie vor ungelöst.

Fassen wir das Gemeinsame sämmtlicher Versuche vorstehender Arbeit zusammen, so ergiebt sich, dass in der That alle Substanzen, welche die —CO—CO—Gruppe enthalten, Glycosurie machen, nämlich Natriumoxalat, Oxamid und oxalursaures Ammon. Bei allen diesen Substanzen dürfte die Genese der Glycosurie dieselbe sein, d. h. auf der von Hans Meyer erwiesenen Herabsetzung der Blutalkalescenz beruhen. Da auch das freie CO, d. h. das Kohlenoxyd, echte Glycosurie macht, resp. wenigstens unter Umständen machen kann, so werden wir nicht fehlgehen, wenn wir auch bei diesem eine Herabsetzung der Blutalkalescenz vermuthen. Der Grund der Herabsetzung dieser Blutalkalescenz dürfte bei allen diesen Stoffen in einer Hemmung der normalen Oxydationsvorgänge liegen, welche das CO in freiem oder gebundenem Zustande (als —CO—CO—) gerade so wie die Cyangruppe im freien oder gebundenen Zustande hervorruft. Bei allen diesen Vergiftungen lohnt es sich im Harn und Blut auch nach andern Producten unvollkommener Oxydation zu suchen und zwar namentlich nach organischen Säuren.

VI. Ueber die Behandlung der Blausäurevergiftung mit Wasserstoffsuperoxyd.

Im Jahre 1863 zeigte Attfield[1]) und neuerdings und unabhängig von ihm A. Combes[2]), dass, sobald Blausäure mit einem Ueberschuss von H_2O_2 zusammentrifft, Oxamid entsteht; letzteres ist aber in minimalen Dosen vollständig unwirksam; es lag daher nach Ansicht von Prof. Kobert[3]) die Frage sehr nahe, ob vielleicht das H_2O_2 bei CNH-Vergiftung als Antidot zu verwerthen sei, und er beauftragte mich, diese Frage zu lösen.

Ich stellte zuerst das H_2O_2 genau nach der Vorschrift von Paul Bergengrün[4]) dar, der es durch Behandeln von BaO_2 mit Weinsäure erhielt und seine Methode, welche Prof. Al. Schmidt seit Jahren immer anwende, als besonders brauchbar empfiehlt. Das Präparat ist, wie ich vorher bemerken will, eine fast gesättigte, aber durch weinsaures Baryum verunreinigte Lösung von H_2O_2.

Meine ersten beiden Versuche stellte ich an Katzen an.

Versuch 15. Am 23. März, 3 Uhr Nachmittags, bekam eine Katze von 2600 g 2 ccm einer frisch dargestellten CNH-Lösung, die 2 mg pro 1 ccm enthielt. Mithin bekam das Thier also 4 mg reines CNH, d. h. **pro Kilo etwa 1,5 mg** Blausäure, unter die Haut gespritzt. Die tödtliche Dosis für CNH, subcutan angewandt, ist nach J. Geppert[5]) 1 mg pro Kilo. Um 3 h. 15 m. traten die Symptome der CNH-Vergiftung auf: krampfhafte, mühsame, in grossen Pausen erfolgende Respiration, Schwäche, Verlangsamung der Herzthätigkeit, klonische und tonische Convulsionen, Erweiterung der Pupille, Geruch des Athems nach CNH. Jetzt erhielt die Katze 6 ccm H_2O_2 (Methode Bergengrün) subcutan in Dosen von 1 ccm alle drei Minuten eingespritzt. Die Dyspnöe nahm ab; die Art der Krämpfe veränderte sich, indem dieselben seltener, jedoch kräftiger auftraten. Nachdem das Thier noch 2 ccm H_2O_2 subcutan erhalten hatte, starb es um 3 h. 45 m., also $^3/_4$ Stunden nach der Vergiftung.

Bei der sofortigen Section liess sich nirgends CNH-Geruch wahrnehmen. Das Blut war nicht von auffallend heller Farbe; auch schäumte es bei Zusatz von H_2O_2 genau wie normales Blut, welches zur Controlle geprüft wurde, ein Beweis, dass keine freie CNH sich im Blute mehr vorfand. Aber auch von Blasenbildungen war in den Gefässen nichts wahrzunehmen, ein Beweis, dass das Thier nicht etwa an H_2O_2 gestorben war.

Versuch 16. Am 24. März um 11 h. 10 m. Vormittags wurde einer Katze von 3000 g 1,5 ccm obiger CNH-Lösung (2 mg pro 1 ccm) subcutan injicirt; sie erhielt **1 mg pro Kilo,** also gerade die tödtliche Dosis.

Um 11 h. 10 m. stellte sich bei der Katze das erste Stadium der Vergiftung, das asthmatische, ein: Athemnoth, schreckliche Unruhe, Aussetzen der Respiration bis zum completen Respirationsstillstand. Es wurde künstliche Respiration angewandt und noch vor Eintritt des Krampfstadiums H_2O_2 (Bergengrün) subcutan injicirt, und zwar erhielt sie im Ganzen 4 ccm, d. h. alle vier Minuten 1 ccm subcutan. Bald darauf erholte sie sich; die Dyspnöe liess nach, und die künstliche Respiration wurde ausgesetzt. Um 12 h. 20 m. aber stellten sich wieder starke

---

[1]) Attfield, Jahresbericht der Chemie pro 1863, p. 355.

[2]) Combes, Soc. chimique de Paris, 25 juillet 1890. Chemiker-Zeitung 1890, Nr. 97, p. 1636.

[3]) Vergl. R. Kobert, Ueber Cyanmethämoglobin und den Nachweis der Blausäure. Stuttgart 1891.

[4]) Bergengrün, Ueber die Wechselwirkung zwischen H_2O_2 und verschiedenen Protoplasmaformen. Inaug.-Dissert. Dorpat 1888.

[5]) J. Geppert, Ueber das Wesen der Blausäurevergiftung Berlin 1889, p. 32.

Pulsverlangsamung, Schwäche, klonische und tonische Krämpfe ein, und die Katze starb um 12 h. 40 m., also 1½ Stunden nach der Vergiftung. Die Section ergab denselben Befund, wie im Versuch 15.

Da der Tod nicht, wie bei Geppert 10 Minuten nach der Injection der tödtlichen Dosis von CNH eingetreten war, da das Krankheitsbild nicht unter den gewöhnlichen Vergiftungserscheinungen verlief, und da sich endlich bei der Section keine freie CNH im Blute nachweisen liess, so musste ohne Zweifel eine Beeinflussung der CNH durch H_2O_2 stattgefunden haben. Da der Tod, wenn auch nicht gleich nach der Injection, bei Anwendung des H_2O_2 schliesslich doch noch eintrat, und zwar unter auffallender Pulsverlangsamung, so prüfte ich das von mir angewandte H_2O_2 auf seine Reinheit. Die Untersuchung ergab reichliche Mengen von Baryt, denn beim Behandeln des H_2O_2 mit H_2SO_4 bekam ich einen voluminösen weissen Niederschlag, was sich dadurch erklären lässt, dass der weinsaure Baryt in Wasser etwas löslich ist und in die Lösung des H_2O_2 übergegangen war. Die von Bergengrün so empfohlene Methode der Reindarstellung des H_2O_2 ist also für Thierversuche unbrauchbar, da sie gar kein reines H_2O_2 liefert.

Ich stellte mir daher jetzt das H_2O_2 mit Hülfe von Oxalsäure dar, da der oxalsaure Baryt unlöslicher ist. Ich nahm von einer gesättigten wässrigen Oxalsäurelösung 200 ccm auf 170 g BaO_2-Hydrat und erhielt ein oxalsäurefreies H_2O_2, welches beim Behandeln mit H_2SO_4 nur spurweise getrübt wurde. Diese so dargestellte, ebenfalls fast gesättigte Lösung von H_2O_2 habe ich zu meinen weiteren Versuchen benutzt, und zwar untersuchte ich zuerst im Reagensglase, ob bei Zusammentreffen von CNH mit diesem H_2O_2 sich Oxamid bildet. Ich nahm 5 ccm einer CNH-Lösung und setzte 15 ccm H_2O_2-Lösung hinzu. Nach etwa 20 Stunden hatte sich am Boden des Reagensglases eine weisse Staubschicht gebildet, die mikroskopisch dasselbe Bild von Krystallen bot wie das Oxamid, welches ich von Merck bezogen und zu meinen früheren Versuchen benutzt hatte. Ebenso bildete sich auch, wie ich durch weitere Versuche feststellte, in frischem Blut bei Zusammenbringen von 5 ccm meiner HCN-Lösung mit 15 ccm H_2O_2-Lösung nach etwa 12 Stunden ein weisser Bodensatz von Oxamidkrystallen. Mit diesem H_2O_2 stellte ich nun weitere Versuche an.

Versuch 17. Ein Hund von 9000 g erhält am 26. März um 11 h. 48 m. Vormittags 5 ccm meiner CNH-Lösung (2 mg pro 1 ccm) mittelst Schlundsonde in den Magen gespritzt, also 10 mg reiner CNH, d. h. **etwas über 1 mg pro Kilo.**

Die Vergiftungserscheinungen traten um 12 h. 10 m. ein: Der Hund bekam starke Dyspnöe, warf sich hin und her und trank gierig Wasser. Nach 2 Minuten verschlimmerte sich der Zustand, und die Respiration setzte zeitweise aus. Der Hund bekam daher um 12 h. 12 m. 1 ccm der H_2O_2-Lösung unter die Haut; um 12 h. 15 m. erhielt er die zweite Dosis von 1 ccm und nach 8 Minuten die dritte. Die Dyspnöe verschwand danach; Krämpfe traten nicht auf; der Hund erholte sich und wurde um 1 h. 30 m. als vollständig hergestellt in den Stall zurückgeführt.

Der Tod ist also nicht eingetreten, obgleich der Hund statt der tödtlichen Dosis eine um 10 % höhere erhalten hatte.

Am 28. III. um 3 h. 45 m. Nachmittags bekam derselbe Hund 4,5 ccm der CNH-Lösung (2 mg pro 1 ccm) subcutan, also 9 mg reine CNH, d. h. **1 mg pro Kilo** (die tödtliche Dosis). Um 3 h. 52 m. traten Dyspnöe und schreckliche Unruhe auf, krampfhafte, in grossen Pausen erfolgende Respiration, Schwäche, Geruch des Athems nach CNH. Noch vor Eintritt des Krampfstadiums bekam der Hund

in Pausen von je 5 Minuten 3mal 1 ccm H_2O_2. Der Zustand besserte sich allmählig; die unter der Haut nach der Einspritzung von H_2O_2 entstandenen Luftblasen schwanden; der Blausäuregeruch war bald nicht mehr wahrnehmbar und der Hund wurde um 5 h. 10 m. als vollständig hergestellt in den Stall zurückgeführt.

Auch hier war trotz der tödtlichen Blausäure-Dosis in Folge von Anwendung des H_2O_2 der Tod nicht eingetreten.

Versuch 18. Ein Kaninchen von 2500 g erhielt am 29. III. 10 h. 25 m. Vormittags 2 ccm meiner Blausäurelösung (von 2 mg pro 1 ccm), also 4 mg CNH, d. h. **etwas mehr als 2 mg pro Kilo** mittelst Schlundsonde in den Magen.

Um 10 h. 40 m. traten die Erscheinungen der CNH-Vergiftung und ausgesprochener Geruch des Athems nach CNH ein. Es wurden sofort in Pausen von 3 Minuten 6mal je 1 ccm der Lösung von H_2O_2 subcutan injicirt, und um 11 h. 25 m. war das Kaninchen wieder ganz normal.

Das Kaninchen hatte fast noch ein Mal so viel, als die tödtliche Dosis beträgt, bei Anwendung des Antidots vertragen.

Am 1. IV. gebar das Thier 4 gesunde Junge.

Am 15. IV. bekam es 1,5 ccm CNH Lösung (2 mg pro 1 ccm) unter die Haut gespritzt, also 3 mg reiner CNH, d. h. **etwas mehr als 1 mg pro Kilo.** Nach 10 Minuten traten heftige Vergiftungserscheinungen auf, und nun wurden nach und nach 6 ccm H_2O_2-Lösung unter die Haut gespritzt. Die Symptome der Vergiftung verschwanden allmählig.

Das Kaninchen hatte also auch dieses Mal eine Dosis Blausäure, welche die tödtliche überstieg, ertragen.

Versuch 19. Eine Katze von 2600 g erhielt am 17. IV. um 11 h. Vormittags von der CNH-Lösung (2 mg pro 1 ccm) 1,5 ccm unter die Haut, im Ganzen also 3 mg, d. h. **etwas über 1 mg pro Kilo.** Nach etwa 10 Minuten hörte die Respiration vollständig auf; künstliche Respiration wurde angewandt und von der H_2O_2-Lösung wurden 6 ccm (alle 3 Minuten 1 ccm) injicirt. Die Symptome liessen allmählig nach, die spontane Athmung stellte sich wieder ein, und um 12 h. 30 m. war das Thier, trotz der mehr als tödtlichen Dosis, hergestellt.

Obige Versuche zeigen, dass man mit Hülfe von H_2O_2 im Stande ist, Katzen, Hunde und Kaninchen zu retten, welche per os oder subcutan die eben tödtliche oder eine die tödtliche sogar übersteigende Dosis von Blausäure erhalten haben. Es ist daher wahrscheinlich, dass die CNH in Contact mit dem H_2O_2 wie extra corpus so auch im Blute der vergifteten Thiere eine Verbindung zu Oxamid eingeht, welche in den minimalen Dosen, die hier in Frage kommen können, kaum auf die Gesundheit des Thieres einwirken kann.

Es interessirte mich jetzt noch festzustellen, ob die Entgiftung der CNH mittelst H_2O_2 viele Male möglich ist, ohne dass sich schädliche Mengen von Oxamid oder Methämoglobin im Blute des vergifteten Thieres anhäufen und zu Verstopfungen der Gefässe oder des Nierenparenchyms führen. Zu diesem Behufe stellte ich folgende Versuche an:

Der Hund von Versuch 17 bekommt vom 1. IV. ab bis zum 9. V. jeden zweiten Tag 2,5 ccm der CNH-Lösung, enthaltend 5 mg CNH, d. h. etwas über 0,5 mg pro Kilo (die halbe tödtliche Dosis) unter die Haut und beim Eintritt der leichten Vergiftungssymptome stets 3 ccm der von mir immer frisch dargestellten H_2O_2-Lösung subcutan. Das Thier hat dabei im Ganzen 0,1 g freie Blausäure erhalten. Alsdann wurde es bei bestem Wohlsein getödtet.

Section: Ein entscheidender Befund, der für Ablagerung von Oxamid gesprochen hätte, ist in den Nieren nicht nachzuweisen.

Auch das Kaninchen von Versuch 18 bekommt vom 15. IV. ab jeden zweiten Tag bis zum 11. V. 2 mg reiner CNH per os und beim Eintreten krankhafter Erscheinungen 2 ccm H_2O_2 subcutan. Auch hier blieb das Thier ganz gesund und wurde lediglich der Nierenuntersuchung wegen am 12. V. geschlachtet.

Section negativ wie beim Hunde; Nieren völlig normal.

Also selbst wochenlang kann man ohne dauernden Schaden ein Thier mit Blausäure und Wasserstoffsuperoxyd behandeln. Auf Grund der vorstehenden Versuche wage ich die Wasserstoffsuperoxydbehandlung auch für Fälle von Blausäurevergiftung von Menschen zu empfehlen. Natürlich dürfen wir aus obigen Versuchen nicht den Schluss ziehen, dass sich gar kein Oxamid im Blute gebildet habe; dasselbe war vielmehr nur an Menge zu gering, um leicht wahrnehmbare Veränderungen in den Nieren hervorzurufen. Methämoglobinbildung im Blute war überhaupt nicht nachweisbar.

Es lag mir jetzt daran, noch auf eine andere Weise darzuthun, dass die Zufuhr von H_2O_2 ein Verschwinden der CNH im Organismus zur Folge hat. Es ist eine bekannte Thatsache, dass der Harn von Menschen und Thieren in Folge seines Gehaltes an Harnsäure etc. eine gewisse Menge von Jodstärke entfärbt; es ist weiter durch Kobert festgestellt worden, dass diese entfärbende Kraft des Harns beträchtlich zunimmt, wenn dem Organismus CNH zugeführt worden ist und im Harn zur Ausscheidung gelangt. Natürlich ist die hier vorhandene Menge stets minimal. Will man sich über eine CNH-Menge, welche weniger als etwa $^1/_{100}$ mg beträgt, überhaupt eine quantitative Vorstellung verschaffen, so kann man das nur nach dieser Methode, indem man im Reagensglase zum Gifte tropfenweise so lange dünne Jodstärkelösung zusetzt, bis ein unter dem Reagensglas gelegenes Stück weisses Papier einen bläulichen Schimmer bekommt, resp. bis die zugetropfte Lösung nicht mehr ganz entfärbt wird.

Ich habe den normalen Harn der Katze von Versuch 19 am 19. IV. auf sein Entfärbungsvermögen für Jodstärkelösung geprüft. Darauf wurde der Katze eine nicht tödtliche Dosis von Blausäurelösung (2 mg auf 2600 g Körpergewicht) subcutan injicirt. Die Untersuchung des Harns ergab jetzt eine beträchtliche Zunahme der entfärbenden Kraft desselben.

Bei Application derselben giftigen Dosis von CNH und gleichzeitiger Anwendung des H_2O_2 jedoch war einem späteren Versuche zufolge bei der Katze das Entfärbungsvermögen des Harns dem des normalen Harnes gleich geblieben.

Während der ganzen Beobachtungszeit war die Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr bei der Katze eine gleichmässige.

Damit ist bewiesen, dass bei Vergiftung eines Thieres mit CNH und Anwendung des H_2O_2 als Antidot im Harn keine CNH auftritt, während sie bei gleicher Dosis von Blausäure ohne das Antidot darin nachweisbar ist. Auch dies spricht für die Brauchbarkeit unserer Entgiftungsmethode.

Die hier mitgetheilten Versuche können nur als vorläufiges und orientirendes Material und vielleicht als Wegweiser für weitere und umfassendere Forschungen dienen, die auf dem von uns eingeschlagenen Wege geführt, möglicherweise zur Lösung der fundamentalen Frage der Behandlung der Blausäurevergiftung wichtige Beiträge liefern werden. Jedenfalls glaube ich den Ausspruch von Kobert[1]), wonach die Blausäure auch beim Contact mit lebendem Protoplasma durch Wasserstoffsuperoxyd in einen unwirksamen Körper umgewandelt wird, bestätigt und durch meine Versuche noch besser gestützt zu haben.

[1]) Kobert, Ueber Cyanmethämoglobin etc. p. 47 u. 62.

VIII.

Einige Notizen, die Giftigkeit der Gallenfarbstoffe betreffend.

Von

David Rywosch aus Witebsk.

Im zweiten Bändchen dieser Institutsarbeiten habe ich eine preisgekrönte und von der Kritik des In- und Auslandes anerkannte Studie über die Giftigkeit der Gallensäuren und deren Salze veröffentlicht. Ich war damals, wie auch Prof. Kobert, der Ansicht, dass die Gallenfarbstoffe bei der Entscheidung der Frage nach der Giftigkeit der Galle gar nicht in Frage kämen, da Röhrig, Feltz & Ritter, Wickham Legg und andere Autoren längst nachgewiesen hatten, dass diese Farbstoffe toxikologisch bedeutungslos sind.

Mittlerweile hat sich jedoch die Ansicht von der Harmlosigkeit der Gallensäure geändert. Im Jahre 1887 erschien nämlich in Paris eine — in Deutschland erst später bekannt gewordene — Schrift des bekannten Gelehrten Bouchard: Sur les autintoxications du corps. In dieser wird im Gegensatz zu den oben genannten Autoren der Satz ausgesprochen, dass die Gallenfarbstoffe nicht nur nicht ungiftig, sondern viel giftiger seien als die Gallensäuren. Diese Ansicht stützt Bouchard auf die Thatsache, dass Galle, welche durch Schütteln mit Thierkohle entfärbt wird, dabei 66 % ihrer Giftigkeit einbüsst. Er glaubte sich dies nur so erklären zu können, dass die zurückgehaltenen Farbstoffe die verschwundene Giftigkeit bedingt hätten, und er stellte zur Prüfung dieser Ansicht Versuche mit reinen Gallenfarbstoffen an Thieren an. Diese ergaben ihm, dass 50 mg Bilirubin pro Kilo Kaninchen bei Injection ins Blut tödtlich wirken. Auf Grund derartiger, ohne alle pharmakologischen Cautelen in geringer Zahl vorgenommenen Versuche glaubt er sich zu dem Schluss berechtigt, „que chacun des sels biliaires est dix fois moins toxique que la bilirubine“. Die französische Presse hat diese Entdeckung in vielen Journalen als zu Recht bestehend anerkannt.

Einer Nachprüfung wurde dieselbe in Amsterdam von Prof. Stockvis und seinem Schüler de Bruin [1]) unterzogen. Ein Hund starb

[1]) Proefschrift 1889.

bei intravenöser Injection von 190 mg Bilirubin pro Kilo Körpergewicht. Für Kaninchen variirte die Dosis von 26—103 mg pro Kilo. Die Application des Bilirubins geschah wie beim Hunde so auch bei den Kaninchen in die Vena jugularis. Auch Bruin erkennt also die giftige Wirkung der Gallenfarbstoffe an, geht aber nicht so weit wie der sanguinische französische Forscher; Bruin sagt bloss, dass der Gallenfarbstoff für den thierischen Organismus giftiger sei als die gallensauren Salze. Das durch Gallenfarbstoffe verursachte Intoxikationsbild äussert sich, nach Bruin, im Auftreten von Krämpfen (nur bei Kaninchen) und in einer gelben Verfärbung der Gewebe (Kaninchen, Hund, Frosch). Der Blutdruck und die Pulsfrequenz sind im Grossen und Ganzen wenig charakteristisch. Im Allgemeinen scheint der Blutdruck bei den Kaninchen die Neigung zum Sinken zu zeigen, steigt aber während der Krämpfe. Bei Hunden ist der Blutdruck schwankend, gegen das Ende des Lebens scheint er zu sinken. Die Pulsfrequenz ist noch weniger charakteristisch: bei einigen Kaninchen trat nach der Injection Pulsverlangsamung, bei anderen dagegen Pulsbeschleunigung ein. Bei dem Hunde trat anfangs eine Pulsbeschleunigung, später aber eine bedeutende Pulsverlangsamung ein. Die Athmung wurde frequent, zuweilen selbst dyspnoisch. Bei Hunden trat Salivation auf, bei Kaninchen nicht. Obstipation trat nicht auf; übrigens starben fast alle Kaninchen und auch der Hund auf dem Versuchsbrette. Der Urin war zuweilen bluthaltig, enthielt weisse Blutkörperchen, vereinzelte Nierenepithelien und auch Harncylinder. Wodurch eigentlich der Tod verursacht wurde, kann Bruin, wegen der geringen Menge seiner Versuche, nicht angeben. Er vermuthet allerdings, dass das Centralnervensystem das am meisten betheiligte Organ sei. Dafür scheinen ihm die Krämpfe (bei den Kaninchen) und die vermehrte Athemfrequenz zu sprechen. Aber auch das Herz werde unter dem Einflusse der Gallenfarbstoffe stark afficirt. Wenigstens scheinen Bruin dafür die Beobachtungen, die er am Froschherzen anstellte, zu sprechen, nach denen Bilirubin die Herzcontractionen bedeutend abschwächt, während die Pulsfrequenz fast gar nicht beeinflusst wird; höchstens verursachte das Bilirubin in der ersten Zeit der Einwirkung eine leichte Beschleunigung.

Ein dritter Autor endlich, welcher sich mit der Untersuchung der Wirkung der Gallenfarbstoffe neuerdings beschäftigt hat, ist R. Plästerer, der unter Prof. Kunkel in Würzburg arbeitete. Auch Plästerer konnte die Bouchard'sche Angabe von der eminenten Giftigkeit der Gallenfarbstoffe nicht bestätigen. Die von Bouchard für Kaninchen angegebene letale Dose brachte nämlich bei diesen Thieren gar keine Störung hervor. Nichtsdestoweniger erklärt Plästerer die Gallenfarbstoffe keineswegs für unwirksam, sondern er nimmt auf Grund besonderer, hier nicht näher zu beschreibender Versuche an, die Giftigkeit bestehe darin, dass das Bilirubin mit den Kalksalzen der thierischen Gewebsflüssigkeiten und des Blutes unlösliche Verbindungen eingehe.

Wir sehen aus dieser Uebersicht, dass die Frage nach der Wirkung des Bilirubins noch keineswegs genügend geklärt ist.

---

[1]) Ueber die giftigen Wirkungen des Bilirubins. Inaug.-Dissert. Würzburg 1890.

Die grosse Kostspieligkeit des Präparates erlaubte mir nun zwar nicht eine genügende Anzahl von Versuchen anzustellen, um endgültig die Frage zu lösen. Die wenigen Versuche aber, die ich anstellte, scheinen mir doch nicht ganz werthlos zu sein. Mein Bilirubinpräparat bezog ich von E. Merck. Die NaHO-Lösung zur Neutralisation und Auflösung desselben stellte ich mir aus der in Laboratorien gewöhnlich gebrauchten NaHO Lösung auf die Weise, dass ich 10 ccm dieser Natronlauge mit 200 ccm Wasser verdünnte, her.

Zuerst war es meine Aufgabe zu sehen, wie die Gallenfarbstoffe auf das Blut wirken. Ich finde es für überflüssig, alle diese Versuche mitzutheilen; sie ergaben alle dasselbe Resultat: das Blut scheint durch die Gallenfarbstoffe an sich nicht beeinflusst zu werden. Die Blutkörperchen lösen sich in Bilirubin- und Biliverdinlösung zwar auf, aber die Ursache liegt in dem nicht zu vermeidenden, wenn auch noch so geringen Ueberschuss an Natronlauge. Eine Umwandlung des Blutfarbstoffs tritt nur auf Kosten überschüssiger Natronlauge ein. Bringt man Gallenfarbstoffe ohne überschüssige Lauge, also unvollkommen gelöst, mit Blut- oder Blutfarbstoff zusammen, so erfolgt gar keine Einwirkung und bei der von mir angewandten (hundertfachen) Verdünnung des Blutes auch keine Gerinnselbildung.

Weiter untersuchte ich die Wirkung des Bilirubins aufs isolirte Herz. Ich theile einen derartigen, am Williams'schen Apparat angestellten Versuch hier mit.

Frisches defibrinirtes Hundeblut mit physiologischer NaCl-Lösung zu gleichen Theilen gemischt. Vermittelst meiner NaHO-Lösung eine 2%ige Bilirubinlösung dargestellt. Ein Froschherz präparirt, das Reservoir des Apparates mit 50 ccm der Blutmischung gefüllt und das Froschherz angebracht. Notirt wird die minütliche Pulsfrequenz und die Quantität des pro Minute vom Herzen ins Reservoir zurückgepumpten Blutes. V = Ventrikel, A = Atrium.

Zeit	Frequenz	Quantität	Bemerkungen
5 h. 30 m.	49	7,0	Normale Blutflüssigkeit ohne Bilirubin.
32 m.	52	6,5	
34 m.	55	6,5	
38 m.	56	6,5	
42 m.	55	6,5	
50 m.	55	6,5	
55 m.	—	—	Hinzugefügt 1 ccm 2%ige Bilirubinlösung, also 0,02 g Bilirubin auf 50 ccm Blut. Concentration des Giftes im Blute = 1 : 2500.
58 m.	50	6,7	
59 m.	55	7,0	
6 h. 0 m.	54	8,5	
2 m.	55	8,7	
8 m.	55	9,0	
10 m.	—	—	Wieder 1 ccm 2%ige Bilirubinlösung hinzugefügt; jetzt enthält das Gefäss also schon 0,04 g Bilirubin, und die Concentration desselben in der Blutflüssigkeit beträgt 1 : 1250.
12 m.	58	9,5	
15 m.	57	9,5	
17 m.	59	9,7	
18 m.	59	9,7	
20 m.	59	9,2	
24 m.	56	9,0	
28 m.	55	9,5	

Zeit	Frequenz		Quantität	Bemerkungen
6 h. 30 m.	—		—	Wieder 2 ccm 2%ige Bilirubinlösung hinzugefügt; das Gefäss enthält jetzt bereits 0,08 g Bilirubin auf 50 ccm Blut. Concentration = 1 : 625.
35 m.	54		5,0	
40 m.	48		4,7	
	V	A		
45 m.	20	53	5	Die Bewegungen werden unregelmässig.
47 m.	20	54	5	Der Vorhof pulsirt in einem rascheren Tempo als der Ventrikel.
49 m.	23		4,7	Von 6 h. 50 m. hörte ich die Pulsation des Vorhofes (A) mitzuzählen auf, bemerke aber, dass 2 Stunden lang der Vorhof sein eigenes Tempo einhielt, d. h. sich viel rascher als das Ventrikel contrahirte.
52 m.	20		5,7	
50 m.	17		6,0	
7 h. 0 m.	18		5,5	
5 m.	19		5,7	
15 m.	20		6,0	
20 m.	20		5,5	
22 m.	19		6,0	
25 m.	—		—	2 ccm 2%ige Bilirubinlösung hinzugefügt, also wieder 0,04 g Bilirubin, mit der früheren Menge bereits 0,12 g. Concentration = 1 : 415.
28 m.	19		6,0	
30 m.	17		6,0	
33 m.	18		5,7	
35 m.	16		4,0	
40 m.	16		5,0	
42 m.	17		5,0	
44 m.	16		4,5	
45 m.	16		4,5	
50 m.	19		4,5	
52 m.	17		4,0	
58 m.	16		3,5	
8 h. 0 m.	14		3,0	
5 m.	10		3,7	
10 m.	11		3,0	
15 m.	6		3,0	
20 m.	4		1,5	
25 m.	3		1,0	
35 m.	0		1,5	Der Vorhof schlug noch 34mal in der Minute. Das Herz wurde vom Apparat entfernt und in normale Blutlösung gebracht. Der Ventrikel erholt sich nicht, während der Vorhof fortfährt zu pulsiren. Er pulsirte noch 1/4 Stunde; darauf wurde der Versuch geschlossen.

ungefähr in dieser Frequenz weiter bis zum Ende.

Wir ersehen aus diesem Versuch, dass bei schon nicht ganz geringen Dosen Bilirubin (0,04 g auf 50 ccm Blut) keine Abnahme der Leistungsfähigkeit des Herzens, sondern eine leichte Erhöhung der Frequenz und auch der Pumpkraft, was wir besonders Bruin gegenüber hervorheben möchten, erfolgt. Erst bei einer Menge von 0,08 g tritt eine Verlangsamung der Pulsfrequenz, begleitet von einer Abnahme der Pumpkraft, ein. Aber auch in dieser Zeit sind die Contractionen kräftig. Trotz dieser Menge des Giftes, welche bei taurocholsaurem Natron ausreichen würde, das Herz zum Stillstand zu bringen, schlug das Herz noch 50mal pro Minute. Allerdings wurden die Bewegungen unregelmässig, was schon auf ein Absterben hinweist. Fügte ich noch 0,03 g Bilirubin zu, so änderte sich in der ersten Zeit der Zustand

wenig. Erst allmählig trat Versagung der Herzthätigkeit ein; aber eine ganze Stunde dauerte das Absterben. Ich machte drei derartige Versuche und alle ergaben im Grossen und Ganzen dasselbe Resultat.

Jedenfalls berechtigen mich diese Versuche zu der Behauptung, dass für das Herz die taurocholsauren Salze giftiger sind als die bilirubinsauren. Alle weiteren Wirkungen, welche beobachtet wurden, kann ein skeptischer Leser auf die Wirkung der Natronlauge beziehen, so dass ich sie im Einzelnen nicht discutiren will.

Weiter machte ich Injectionsversuche an Fröschen und Kaninchen. Der Theuerkeit der Präparate wegen konnte ich keine grosse Mengen verwenden; ich injicirte aber immerhin grössere Mengen als Bruin als letale Dosis angiebt und erzielte keine Störungen. Allerdings injicirte ich bei Kaninchen meist nicht in die Vena jugularis, sondern subcutan. Ich habe nämlich während meiner toxikologischen Arbeiten die Beobachtung gemacht, dass Kaninchen wenig geeignet sind zu Versuchen mit intravenösen Injectionen am Hals. Die Operation an und für sich und namentlich das Injiciren in der nächsten Nähe des Herzens hat einen sehr schädlichen Einfluss auf diese schwachen Thiere. Dagegen ist die subcutane Injection auch bei diesen Thieren ganz gut geeignet, die Giftigkeit einer Substanz klar zu stellen. Allerdings muss die Dosis grösser genommen werden. Für taurocholsaures Natron fand ich als tödtliche Dosis bei intravenöser Application 0,35 g, bei subcutaner 0,44 g pro Kilo Kaninchen. Ist nun das Bilirubin wirklich viel giftiger als das taurocholsaure Natron, so musste die tödtliche Dosis viel kleiner als 0,4 pro Kilo ausfallen, was aber keineswegs der Fall war.

15. IV., 10 h. 30 m. Ein Kaninchen von 820 g erhält subcutan 150 mg Bilirubin injicirt. 11 h. keine Veränderung im ganzen Verhalten des Kaninchens zu sehen. Es erhält daher wiederum 20 mg injicirt. Aber auch jetzt keine Störungen.

Nach 10 Tagen demselben Kaninchen 0,246 g Biliverdin injicirt. Gleich danach traten leichte Störungen ein, nämlich eine gewisse Mattigkeit und Mangel an Esslust. Nach 2 Stunden hat sich das Thier aber bereits erholt, als ob nichts mit ihm geschehen wäre. Zur Controlle wurde einem anderen Kaninchen eine entsprechende Menge taurocholsaures Natron injicirt. Bei diesem trat schon nach einer halben Stunde ein ausgesprochenes Intoxicationsbild auf. Das Thier wurde sehr matt, bekam nach 2 Stunden starken Durchfall, frass im Verlaufe des Tages nichts, zeigte beschleunigte Respiration, hatte starken Durst — kurz, das Thier war entschieden krank.

Ein anderes Kaninchen von 700 g Körpergewicht bekam subcutan injicirt 0,42 g Bilirubin, also **0,6 g pro Kilo.** Das Thier nach einer halben Stunde etwas matt; sonst nichts zu merken. Nach 2 Stunden ist es wieder vollständig gesund, frisst, läuft munter mit den anderen Kaninchen umher etc. Einem anderen Kaninchen wurde zur Controlle eine entsprechende Menge glycocholsaures Natron injicirt. Das Intoxicationsbild stellte sich sofort ein: Mattigkeit, Durchfall, verzögertes Athmen, im Verlaufe von 2 Tagen keine Esslust.

Es kam mir hier hauptsächlich darauf an, die Giftigkeit der Gallenfarbstoffe mit der Giftigkeit der Gallensäuren zu vergleichen; es scheint mir auch nach diesen Versuchen am ganzen Thier eine Berechtigung vorzuliegen, die gallensauren Salze als giftigere Substanzen als selbst die unschädlichsten der Gallenfarbstoffe anzusprechen. Dass das Bilirubin ganz ungiftig ist, will ich nicht behaupten, aber es ist mir un

zweifelhaft, dass die von Bouchard und von de Bruin beobachteten Vergiftungserscheinungen zum grossen Theil auf die zur Lösung nothwendige überschüssige Natronlauge zu beziehen sind. Die bei Menschen mit Gallenretention beobachteten Vergiftungserscheinungen lassen sich ohne Zwang aus den von mir früher untersuchten Wirkungen der gallensauren Salze erklären; die Gallenfarbstoffe, welche ja nur in ausserordentlich geringer Menge vorhanden sind, dabei mit in Betracht zu ziehen erscheint mir durch aus unnöthig oder zum Mindesten die Nothwendigkeit dieser Mitberücksichtigung noch unbewiesen.